

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006 年 1 月 26 日 (26.01.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/009276 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C12N 15/52, C07K 14/36, C12N 1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P 17/16
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/013541
- (22) 国際出願日: 2005 年 7 月 19 日 (19.07.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-211279 2004 年 7 月 20 日 (20.07.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP). メルシャン株式会社 (MERCIAN CORPORATION).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 町田 和弘 (MACHIDA, Kazuhiro). 有澤 章 (ARISAWA, Akira). 竹田 晋 (TAKEDA, Susumu). 吉田 政史 (YOSHIDA, Masashi). 土田 外志夫 (TSUCHIDA, Toshio).
- (74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DNA CODING FOR POLYPEPTIDE PARTICIPATING IN BIOSYNTHESIS OF PLADIENOLIDE

(54) 発明の名称: プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA

(57) Abstract: A polypeptide participating in the biosynthesis of pladienolide as a macrolide compound; a DNA coding for such a polypeptide; a variant thereof; a transformant in which part or the whole of such a DNA or variant thereof has been incorporated; and a process for producing pladienolide as a macrolide compound with the use of such a transformant. In particular, there is provided an isolated pure DNA comprising at least one region coding for a polypeptide participating in the biosynthesis of pladienolide. Further, there are provided a polypeptide coded for by this DNA and a recombinant plasmid capable of self-replication or integration replication carrying this DNA. Still further, there are provided a transformant carrying this DNA and a process for producing pladienolide, characterized in that this transformant is cultured in a culture medium and pladienolide is collected from the culture solution.

(57) 要約: 本発明は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体、並びにそれら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法を提供する。詳しくは、プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも 1 個の領域を含んだ単離された純粋な DNA、この DNA によりコードされるポリペプチド、この DNA を担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド、この DNA を保持する形質転換体、並びにこの形質転換体を培地で培養し、その培養液からプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法である。

## 明細書

プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA

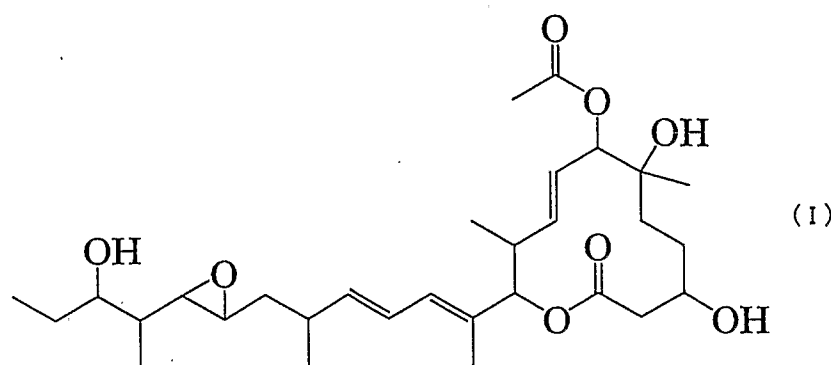
### 技術分野

本発明は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体に関する。さらには、それら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法に関する。

### 従来技術

放線菌の生産する様々な代謝産物のなかには生理活性物質として重要な物質が見出されている。とりわけ構造上ポリケチドを母核にもつ化合物（以下、ポリケチド化合物という）が多く見出されている。例えば、抗菌性物質として知られるエリスロマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、ミデカマイシン、マイシナマイシン、抗真菌性物質として知られるナイスタチン、アンフォテリシン、殺虫性物質として知られるミルベマイシン、エバーメクチン、免疫抑制物質として知られるタクロリムス、ラパマイシンおよび抗腫瘍性物質として知られるダウノマイシン、アドリアマイシン、アクラシノマイシンなどのように種々の生物活性を有する化合物が知られている。

そのような化合物の1つとしてプラジエノライドと命名された優れた抗腫瘍活性を示す一群のマクロライド系化合物がある。プラジエノライドは、放線菌ストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株の培養物から見出された化合物群の総称であり、下記式(I)で示される 11107B (プラジエノライド B) をはじめとして 50 種以上の類縁体が知られている(W002/060890)。



11107B (プラジエノライドB)

一方、ポリケチド化合物の生合成機構についても多くのことが知られている。上記の多種多様なポリケチド化合物は共通な生合成機構を共有していると言われており、その機構は脂肪酸の生合成と極めて類似している。即ち、ポリケチド化合物の合成は酢酸やプロピオン酸などの低級脂肪酸が連続的に縮合し、次いで伸張したアシル基の $\beta$ 位のカルボニル基を脂肪酸合成と同様な方法で様々なケトン還元、脱水あるいはエノイル還元する工程により生合成される。これら多くのポリケチド化合物の種々の反復的な合成工程はそれぞれの反応触媒活性に必要な別々の活性部位（ドメイン）を有する高分子の多機能酵素複合体によって調節されると言われている。ポリケチド生合成の一般的な反応様式は、例えば、Ann. Rev. Gen., 24 (1990) 37-66 および Ann. Rev. Microbiol., 47 (1993) 874-912 に概説されている。

ポリケチド合成酵素をコードしている DNA 配列は一般にポリケチド骨格合成に必要なすべての活性をコードしており、縮合工程と縮合後の修飾工程を含む反復単位、即ちモジュールに構成されていることが明らかにされている。各々の触媒活性は、各縮合工程に含まれる特定のカルボン酸構成単位に対する特異性に関与するかあるいは達成される特定の縮合後の修飾機能を規定する異なる部位が関与している。例えば Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 12111-12116 にはストレプトマイセス・ベネズエラエ (*Streptomyces venezuelae*) ATCC15439 のピクロマイシン生合成に関わるポリケチド合成酵素をコードする遺伝子について記載されている。また W093/13663 にはサッカロポリスポラ・

エリスレア (*Saccharopolyspora erythraea*) のエリスロマイシンポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の構成が記載されている。この遺伝子は6つのモジュールから構成されており、各モジュールが1つの縮合工程を行う。即ち、アシル側鎖伸長の正確な配列と伸長している鎖の修飾は各モジュールに存在する遺伝子情報によって決定される。

また、多種多様なポリケチド化合物は、ポリケチド合成酵素によりポリケチド骨格の合成が行われた後、水酸化、エポキシ化、メチル化などの修飾反応を触媒する酵素（以下、修飾酵素ということがある）により、しばしば修飾を受けて最終的な代謝産物に変換される。これらの生産に関与する遺伝子群、すなわち最終的な代謝産物を生合成するために必要な酵素のほか、生産調節に必要な調節因子などをコードする遺伝子（以下、これらの生合成に関与する遺伝子群を総称して単に「生合成遺伝子」と称することがある）は、一般に生産菌のゲノムまたはプラスミド上のDNA領域にクラスターを形成して配置されていることが明らかにされている。

ポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の塩基配列情報が決定されれば、その情報を基にして、ドメインを改変することにより、炭素鎖の大きさ、縮合過程の $\beta$ 位炭素の官能基を変化させることが可能となってくる。例えば

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 7119-7123 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子内の特定ドメインを選択的に不活化することにより、エリスロマイシンの新規誘導体を生じさせることができると記載されている。さらに、各モジュールのドメインを他のものと組み換えることにより、予測可能な新規の化合物を生産させることが可能となってくる。例えば

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999) 1846-1851 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子内のドメインをいくつか組み換えることで多種の新規化合物ができることが記載されている。

また、修飾酵素をコードする遺伝子（以下、修飾酵素遺伝子ということがある）を含んだ生合成遺伝子クラスターの塩基配列が決定されれば、その情報を基にして、修飾酵素遺伝子を選択的に改変することにより、予測可能な新規の

化合物を生産させることが可能となってくる。例えば、Science 252 (1991) 114-116 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に存在する水酸化酵素遺伝子 *eryF* を欠損させることで新たな誘導体 6-デオキシエリスオノリド B ができることが記載されている。

さらに修飾酵素遺伝子の発現を活性化することで不要な副産物を減少させ、単一の目的成分を生産させることも可能となる場合がある。遺伝子発現の活性化には一般的にはプロモーターを置換することによる転写活性化、マルチコピーベクターを用いた遺伝子コピー数の増加、変異導入による遺伝子産物機能の向上などによる方法が知られている。また調節遺伝子を同様な方法で活性化させたり、逆に不活性化させたりすることで生産性を高めることが可能となる場合がある。

さらに、これら生合成遺伝子クラスターをコードする遺伝子を取得し、適当な方法を用いて異種菌株に導入することで、異種菌株による目的ポリケチド化合物の生産ができる場合がある。この時用いる異種菌株は、微生物、特に短期間の培養が可能な大腸菌などを使うと有利である。例えば Science 291 (2001) 1790-1792 には、大腸菌にポリケチド合成酵素遺伝子を組み込むことにより、エリスロマイシン前駆体である目的の 6-デオキシエリスオノリド B を効率よく生産できることが記載されている。

#### 発明の開示

本発明の課題は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体を提供することである。さらには、それら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法を提供することである。

本発明者らは、上記課題を解決するため、コロニーハイブリダイゼーション法に従って、一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されていると言われている配列に基づいて調製したプロ

ープを用い、マクロライド系化合物プラジエノライド生産菌であるストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株(以下、Mer-11107 株とすることがある)から目的の DNA の取得を試みたが、多数のコスミドが選択され目的の DNA を直ちに同定することはできなかった。

そこで、ポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に修飾酵素遺伝子が存在する可能性が高いことに着目し、公知の放線菌から修飾酵素の 1 つである水酸化酵素(シトクロム P450 酵素)の遺伝子断片を PCR 法にて取得し、これをプローブとすることによりポリケチド合成酵素領域の配列に基づいて取得された多数のコスミドから目的の DNA を含むいくつかのコスミドを選択した。

一方、Mer-11107 株は、多種類のプラジエノライド類縁体を生産する能力を有することから多数の修飾酵素の存在が推定される。本発明者らは、選択されたコスミド中に存在する水酸化酵素が、これら多くの修飾酵素のうちの 6 位水酸化酵素であることを見出し、さらに Mer-11107 株固有の性質であるプロトプラストになりにくい、あるいは常用される薬剤マーカーに耐性を有する等の遺伝子工学を適用するためには不利になる性質を克服することにより、初めて目的の DNA を取得、同定することに成功した。

すなわち、本発明は、以下の [1] ~ [20] に関する。

- [1] プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも 1 個の領域を含んでなる単離された純粋な DNA。
- [2] プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする全ての領域を含んでなることを特徴とする、[1]記載の DNA。
- [3] プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドが、ポリケチド合成酵素、6 位水酸化酵素、7 位アシル化酵素、18, 19 位エポキシ化酵素および転写調節因子から選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする、[1]または [2]記載の DNA。
- [4] ストレプトマイセス(*Streptomyces*)属に属する微生物に由来することを特徴とする、[1]から [3]までのいずれかに記載の DNA。
- [5] 以下の(1)項から(5)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選

択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、[1]記載の DNA。

- (1) 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列、
    - (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
    - (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
    - (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
    - (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
    - (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
    - (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列
    - (g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列
    - (h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列
    - (i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列
  - (2) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA が有する塩基配列
  - (3) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列との相同性が 70%以上である塩基配列
  - (4) (1)項から(3)項までのいずれかの項で定義されたいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列
  - (5) 遺伝暗号の縮重のため、(1)項において定義された塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズしないが、(1)項から(3)項までのいずれかの項で定義された塩基配列と同じアミノ酸配列をコードする塩基配列
- [6] 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選  
択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、[1]記載の DNA。
- (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
  - (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
  - (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
  - (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
  - (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
  - (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列

(g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列

(h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列

(i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列

[7] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA によりコードされるポリペプチド。

[8] ポリケチド合成酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[9] 配列番号 2、3、4 または 5 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[8]記載のポリペプチド。

[10] 6 位水酸化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[11] 配列番号 6 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[10]記載のポリペプチド。

[12] 18, 19 位エポキシ化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[13] 配列番号 8 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[12]記載のポリペプチド。

[14] 転写調節因子活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[15] 配列番号 9 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[14]記載のポリペプチド。

[16] 7 位アシル化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[17] 配列番号 7 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[16]記載のポリペプチド。

[18] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA を担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド。

[19] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA を保持する形質転

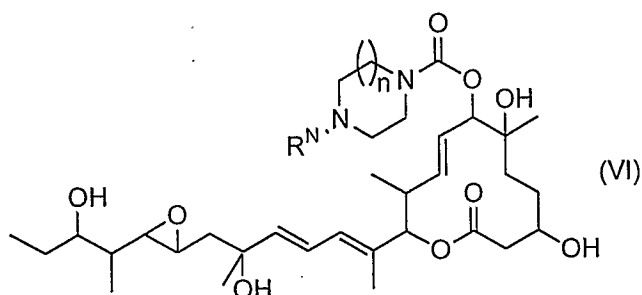


換体。

[20] [19]記載の形質転換体を培地で培養し、その培養液からプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法。

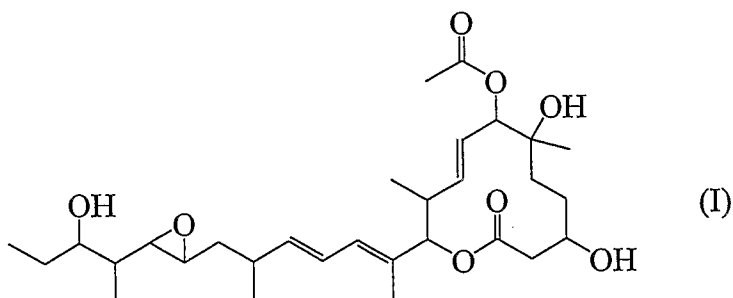
[21] プラジエノライドがプラジエノライドBである、[20]記載の製造方法。

[22] 式(VI)

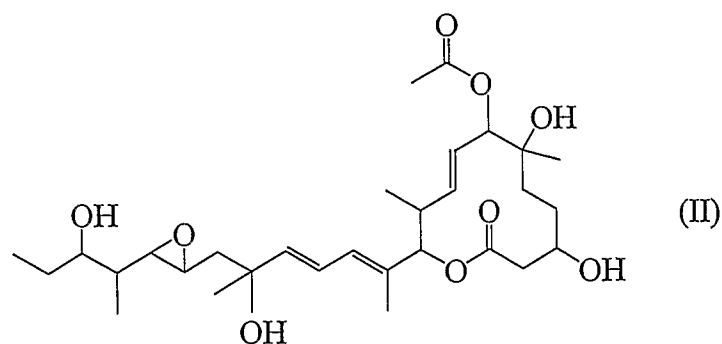


[式中、 $R^N$ は、低級アルキル基または環状の低級アルキル基を示し、 $n$ は、1または2を示す]で表されるプラジエノライドD誘導体を製造方法であって、

(1) [20]または[22]に記載の製造方法によって得られる式(I)

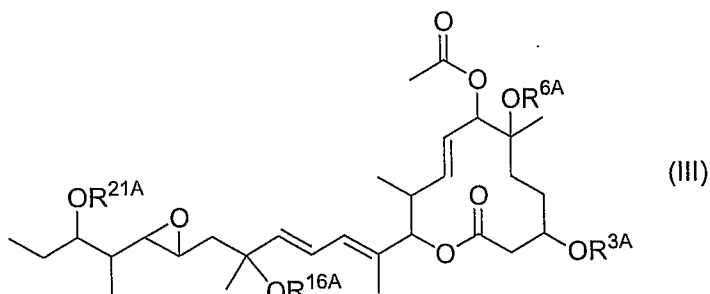


の化合物(プラジエノライドB)の16位に水酸基を導入して、  
式(II)



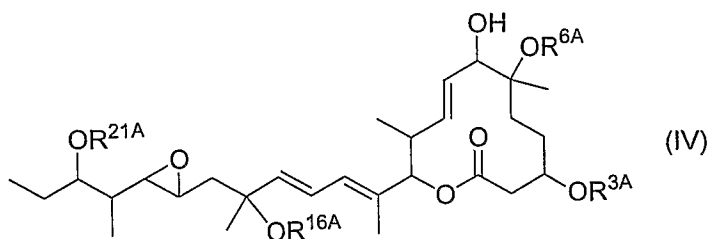
の化合物(プラジエノライドD)に変換する工程、

(2) 式 (I I) の化合物の 3、6、16 及び/または 21 位の水酸基に適宜保護基を導入して、式 (I I I)



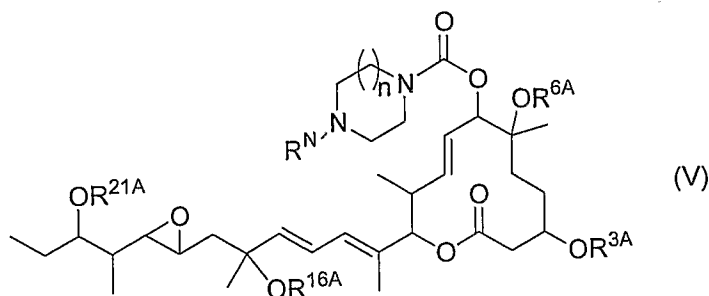
の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、水素原子または水酸基の保護基を示す (ただし、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、同時に水素原子を示さない) ]に変換する工程、

(3) 式 (I I I) の化合物の 7 位のアセチル基を脱離させることにより、式 (I V)



の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、前記の意味を有する]に変換する工程、

(4) 式 (I V) の化合物の 7 位に置換基を導入して、式 (V)



の化合物[式中、 $R^N$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、前記の意味を有する]に変換する工程

および (5) 式 (V) の化合物の保護基を脱離させる工程を含む製造方法。

## 発明の詳細な説明

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

なお、本発明書において、「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6個のアルキル基を意味し、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好ましい。

「環状の低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6個のアルキル基を意味し、具体的には、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル等が挙げられ、特に、シクロプロピル基、シクロブチル基等が好ましい。

「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA」とは、例えば、上記(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列を有するDNAをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、プラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンハイブリダイゼーション法等を用いることにより得られるDNAを意味し、具体的には、コロニーあるいはプラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7～1.0Mの塩化ナトリウム存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1～2倍濃度のSSC溶液（1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムよりなる）を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるDNAをあげることができる。

「DNAの改変体」とは、構成塩基の削除、変換、付加、挿入などにより修飾されたもの、あるいはその誘導体を意味する。

「相同性」とは、2つの配列を最適の態様で整列させた場合に、2つの配列間で共有する一致したヌクレオチドの百分率を意味する。すなわち、相同性＝（一致した位置の数／位置の全数）×100で算出でき、市販されているアルゴリズムを用いて計算することができる。また、このようなアルゴリズムは、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215 (1990) 403-410に記載されるNBLASTおよびXBLASTプログラム中に組込まれている。

「類縁体」とは、化学構造を特徴づける主骨格が同じで、修飾の様式や側鎖

の形状などが異なる化合物を意味する。

本発明においては、マクロライド系化合物プラジエノライドを生産する能力を有する微生物の培養菌体から、プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドを一部にまたは全体としてコードする DNA を単離し、塩基配列を決定することができる。このような微生物としては、プラジエノライドを生産する能力を有するものであれば種および株の種類を問うことなく使用できるが、好ましい微生物として土壌から分離されたストレプトマイセス・エスピー (Streptomyces sp.) Mer-11107 株を挙げることができる。本菌株は、FERM P-18144 として平成 12 年 12 月 19 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号在の工業技術院生命工学工業技術研究所（その後、日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター (IPOD) に組織変更した）に寄託され、さらに平成 13 年 11 月 27 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管された。なお、本菌株の菌学的性状は次のとおりである。

#### (1) 形態

基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に 10~20 個程度の円筒形の孢子からなる孢子鎖を形成する。孢子の大きさは  $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$  位で、孢子の表面は平滑 (smooth) を示し、孢子のう、菌核、鞭毛などの特殊な器官は認められない。

#### (2) 各種培地における生育状態

各種培地上で 28℃、2 週間培養後の培養性状を以下に示す。色調の記載はトレズナーのカラー・ホイールズ (Tresner の Color wheels) の色標名と括弧内に示す符号で表示する。

##### 1) イースト・麦芽寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Light gray ; d) が見られる。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素は産生

しない。

2) オートミール寒天培地

生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の孢子(Gray ; g)が見られる。培養裏面はNude tan (4gc)またはPutty (1 1/2 ec)である。溶解性色素は産生しない。

3) スターチ・無機塩寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子(Gray ; e)が見られる。培養裏面はFawn (4ig)またはGray (g)である。溶解性色素は産生しない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。培養裏面はPearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面はLight melon yellow (3ea)である。溶解性色素は産生しない。

6) チロシン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。培養裏面はPearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

(3) 各種炭素源の同化性

プリードハム・ゴトリーブ寒天培地に各種の炭素源を加え、28℃、培養2週間後の生育状況を以下に示す。

- |             |   |
|-------------|---|
| 1) L-アラビノース | ± |
| 2) D-キシロース  | ± |
| 3) D-グルコース  | + |
| 4) D-フルクトース | + |
| 5) シュークロース  | + |
| 6) イノシトール   | + |
| 7) L-ラムノース  | - |

8) D-マンニトール            +

9) ラフィノース            +

(+は同化する、±は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

#### (4) 生理学的諸性質

本菌の生理学的諸性質は以下の通りである。

1) 生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) : 12℃～37℃

2) 最適温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) : 21℃～33℃

3) ゼラチンの液化 (グルコース・ペプトン・ゼラチン培地) : 陰性

4) ミルクの凝固 (スキムミルク培地) : 陰性

5) ミルクのペプトン化 (スキムミルク培地) : 陰性

6) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地) : 陽性

7) メラニン様色素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) : 陰性

(チロシン培地) : 陰性

8) 硫化水素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) : 陰性

9) 硝酸塩の還元 (0.1%硝酸カリ含有ブロス) : 陰性

10) 食塩の耐性 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) : 食塩含有量 4%以下で生育

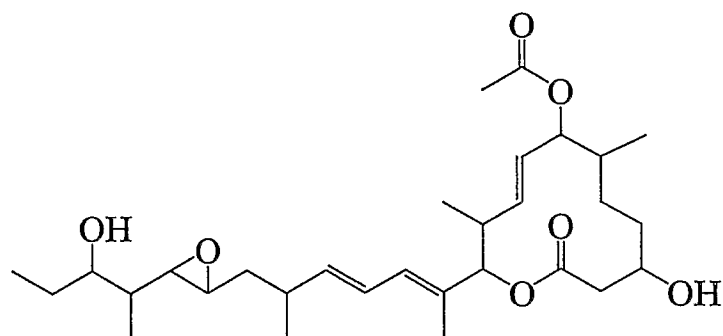
#### (5) 菌体成分

本菌の細胞壁から LL-ジアミノピメリン酸およびグリシンが検出された。

本発明者らはモレキュラ・クローニング第 2 版に記載されたコロニーハイブリダイゼーション法に従って、上記微生物から本発明の DNA の取得を試みた。まず Mer-11107 株のゲノム DNA を適当な制限酵素、例えば Sau3AI で部分分解したものを、大腸菌内で複製可能なコスミドベクターを制限酵素、例えば BamHI で分解したものと連結して得た組換え DNA を大腸菌に組込み形質導入株を得た。一方、Mer-11107 株から取得した DNA を鋳型とし、一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域(keto synthase domain)において保存されていると言われている配列情報と、ピクロマイシン生産菌のケト合成酵素領域の配列情報(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 12111-12116)とを参考に設計された

プライマーを用いて PCR を行い増幅された DNA を取得した。得られた DNA をプローブとして先に調製した形質導入株をスクリーニングしたが、多数の陽性クローン(コスミド)が取得され、目的の DNA をもつ形質導入株を直ちに同定することはできなかった。

そこでポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に修飾酵素遺伝子が存在する可能性が高いことに着目し、公知の放線菌 2 株から 2 種類の水酸化酵素(シトクロム P450 酵素)遺伝子の断片を PCR 法にて取得し、これをプローブとして、先に得られた多数の形質導入株をスクリーニングし、プローブと結合する 1 種類の形質導入株を選択した。そして選択されたコスミド中に存在する水酸化酵素遺伝子と結合する DNA を取得し、配列を決定した。さらにこれを大腸菌に導入し、形質転換された大腸菌がプラジエノライド B の 6 位デオキシ体である、下記式で表される ME-265 をプラジエノライド B に変換する能力をもつことを見出し、この DNA が、6 位水酸化酵素をコードする DNA であることを確認した。



ME-265

こうしてプラジエノライドの生合成に関与する DNA の一部が判明したので、この 6 位水酸化酵素をコードするシトクロム P450 遺伝子をプローブに用いてサザンハイブリダイゼーションを行い、先に取得した多数の陽性クローン(コスミド)からシトクロム P450 遺伝子に隣接するプラジエノライド生合成遺伝子クラスターを含むコスミドを選択し整列化した。

次いで得られたいくつかのコスミドのうち、ポリケチド合成領域を含むと考えられるコスミドを用いて遺伝子破壊株を作成し、その破壊株がプラジエノラ

イド生産能を失うことを確認することにより、取得した DNA の機能を確認することにした。まず、ポリケチド合成領域と考えられる領域の一部を欠失させたコスミドを作成し、汎用される手法を用いて Mer-11107 株の相同組換えを行い遺伝子破壊株を取得することを試みたが、いくつかの問題点が明らかになった。その 1 つは、Mer-11107 株が汎用されるリゾチーム処理ではプロトプラストにならないので、放線菌にプラスミドを形質転換させる方法として汎用されるプロトプラスト PEG 法が適用できないということである。

そこで本発明者らは、形質転換させる方法としてプロトプラスト PEG 法の代りに対数増殖期前期の大腸菌と適量の放線菌孢子とを混合して DNA を受渡す接合法を試みたが、Mer-11107 株は孢子を形成しにくい性質をもっていたため、さらに検討を加え、孢子菌体の放線菌の代りに対数増殖期前期まで培養した菌糸を用いることによりようやく形質転換することができた。

もう 1 つの問題点は Mer-11107 株が元々チオストレプトンにある程度の耐性をもっているため、放線菌の形質転換で汎用されるチオストレプトン耐性遺伝子をマーカーとして利用できないということである。そのため形質転換の手法を再度検討し、マーカーとしてアミノグリコシドリン酸化酵素遺伝子（アミノグリコシド耐性遺伝子）、選択培地としてリボスタマイシン含有培地をそれぞれ用いることにより、Mer-11107 株の形質転換株を効率的に選択できることを見出した。そしてこの方法を用いてポリケチド合成領域と考えられる DNA を破壊した遺伝子破壊株を作成し、その破壊株がプラジエノライド生産能を失うことを確認した。

こうして先に得られたコスミドに含まれる遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連していることが確認されたので、次に各コスミド中の挿入 DNA 断片の塩基配列を決定した。まず、各コスミドを塩化セシウム法を用いて単離後、約 1kb に剪断しサブクローン化した。次いで得られたサブクローンに対し、それぞれの断片の塩基配列を決定し、プラジエノライドの合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列を決定した(配列番号 1 参照)。

この配列番号 1 で示される DNA には、pIdA I (塩基 8340～27935)、pIdA II



(塩基 28021~49098)、pIdA III (塩基 49134~60269)、pIdA IV (塩基 60269~65692)、pIdB (塩基 65707~66903)、pIdC (塩基 68160~66970)、pIdD (塩基 69568~68270) および pIdR (塩基 72725~70020) の 8 つのオープン・リーディング・フレーム (ORF) が含まれていた。またこれらの配列によってコードされるポリペプチドのアミノ酸配列はそれぞれ配列番号 2~9 に示すとおりである。

こうして得られた Mer-11107 株のプラジエノライド生合成に関与する DNA のうち、pIdA I、pIdA II、pIdA III および pIdA IV には、既に明らかにされている他のポリケチド生合成遺伝子と同様にモジュールと呼ばれる 1 またはそれ以上の反復単位をそれぞれ含むいくつかの転写解読枠があった。そして各モジュールは後述するとおりポリケチド合成の縮合反応に関与するアシルキャリアータンパク質 (ACP)、 $\beta$ -ケトアシル ACP 合成酵素 (KS)、アシル転移酵素 (AT) と、 $\beta$  位カルボニル基修飾反応に関与するケトアシル還元酵素 (KR)、脱水酵素 (DH) およびエノイル還元酵素 (ER) から選択されるドメインの全てあるいはいくつかをコードしており最後のモジュールにはポリケチド鎖をポリケチド合成酵素から切り離すチオエステラーゼ (TE) ドメインが存在していた。

図 1 に、Mer-11107 株におけるプラジエノライドの生合成経路を示した。開始モジュール (loading module) は他のモジュールと違って活性中心のシステインがグルタミンに置換されていることより、PIdA I は初発反応に関与していることがわかる。またモジュール 10 にはチオエステラーゼ (TE) ドメインがあることより、PIdA IV はポリケチドの最後の反応に関与していることがわかる。こうしてポリケチドの基本骨格が形成された後、さらに、pIdB、pIdC および pIdD がコードしている酵素群 (PIdB、PIdC および PIdD) により修飾を受け、プラジエノライドが生合成されると思われる。なお、pIdR はエバーメクチン生合成における転写調節因子をコードする遺伝子 aveR との相同性が高く、プラジエノライド生合成に関与する DNA の転写調節因子をコードしていると思われる。

こうして明らかになったプラジエノライド生合成に関与する DNA のモジュー

ルおよび対応するドメインは以下のとおりである。

ORF pldA I (配列番号 1 の塩基 8340～27935) は、開始モジュール、モジュール 1、モジュール 2 およびモジュール 3 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 2 に記載したアミノ酸配列で示される。

開始モジュール (塩基 8340～11384)

KSs : 塩基 8358～9620

ATs : 塩基 9702～10781

ACPs : 塩基 11148～11327

モジュール 1 (塩基 11385～16070)

KS1 : 塩基 11385～12650

AT1 : 塩基 12747～13829

KR1 : 塩基 14940～15803

ACP1 : 塩基 15825～16007

モジュール 2 (塩基 16071～21431)

KS2 : 塩基 16071～17336

AT2 : 塩基 17445～18536

DH2 : 塩基 18717～19418

KR2 : 塩基 20298～21167

ACP2 : 塩基 21189～21371

モジュール 3 (塩基 21432～27935)

KS3 : 塩基 21432～22695

AT3 : 塩基 22800～23880

DH3 : 塩基 24066～24779

ER3 : 塩基 25659～26588

KR3 : 塩基 26610～27476

ACP3 : 塩基 27498～27680

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KSs : アミノ酸 7～427

ATs : アミノ酸 455～814  
ACPs : アミノ酸 937～996  
KS1 : アミノ酸 1016～1437  
AT1 : アミノ酸 1470～1830  
KR1 : アミノ酸 2201～2488  
ACP1 : アミノ酸 2496～2556  
KS2 : アミノ酸 2578～2999  
AT2 : アミノ酸 3036～3399  
DH2 : アミノ酸 3460～3693  
KR2 : アミノ酸 3987～4276  
ACP2 : アミノ酸 4284～4344  
KS3 : アミノ酸 4365～4786  
AT3 : アミノ酸 4821～5181  
DH3 : アミノ酸 5243～5480  
ER3 : アミノ酸 5774～6083  
KR3 : アミノ酸 6091～6379  
ACP3 : アミノ酸 6387～6447

ORF p1dA II (配列番号 1 の塩基 28021～49098) は、モジュール 4、モジュール 5、モジュール 6 およびモジュール 7 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 3 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 4 (塩基 28021～33540)

KS4 : 塩基 28132～29397  
AT4 : 塩基 29530～30627  
DH4 : 塩基 30865～31566  
KR4 : 塩基 32413～33276  
ACP4 : 塩基 33298～33480

モジュール 5 (塩基 33541～39003)

KS5 : 塩基 33541～34806

AT5 : 塩基 34912～35994

DH5 : 塩基 36175～36876

KR5 : 塩基 37755～38625

ACP5 : 塩基 38647～38829

モジュール 6 (塩基 39004～43686)

KS6 : 塩基 39004～40269

AT6 : 塩基 40372～41454

KR6 : 塩基 42550～43407

ACP6 : 塩基 43429～43611

モジュール 7 (塩基 43687～49098)

KS7 : 塩基 43687～44952

AT7 : 塩基 45031～46128

DH7 : 塩基 46303～47022

KR7 : 塩基 47881～48744

ACP7 : 塩基 48766～48948

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS4 : アミノ酸 38～459

AT4 : アミノ酸 504～869

DH4 : アミノ酸 949～1182

KR4 : アミノ酸 1465～1752

ACP4 : アミノ酸 1760～1820

KS5 : アミノ酸 1841～2262

AT5 : アミノ酸 2298～2658

DH5 : アミノ酸 2719～2952

KR5 : アミノ酸 3246～3535

ACP5 : アミノ酸 3543～3603

KS6 : アミノ酸 3662～4083

AT6 : アミノ酸 4118～4478

KR6 : アミノ酸 4844～5129

ACP6 : アミノ酸 5137～5197

KS7 : アミノ酸 5223～5644

AT7 : アミノ酸 5671～6036

DH7 : アミノ酸 6095～6334

KR7 : アミノ酸 6621～6908

ACP7 : アミノ酸 6916～6976

ORF pldA III (配列番号 1 の塩基 49134～60269) は、モジュール 8 およびモジュール 9 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 4 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 8 (塩基 49134～53885)

KS8 : 塩基 49235～50501

AT8 : 塩基 50580～51656

KR8 : 塩基 52752～53621

ACP8 : 塩基 53642～53825

モジュール 9 (塩基 53886～60269)

KS9 : 塩基 53886～55151

AT9 : 塩基 55245～56342

DH9 : 塩基 56514～57230

ER9 : 塩基 58029～58925

KR9 : 塩基 58947～59804

ACP9 : 塩基 59826～60008

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS8 : アミノ酸 35～456

AT8 : アミノ酸 483～841

KR8 : アミノ酸 1207～1496

ACP8 : アミノ酸 1504～1564

KS9 : アミノ酸 1585～2006

AT9 : アミノ酸 2038～2403

DH9 : アミノ酸 2461～2699

ER9 : アミノ酸 2966～3264

KR9 : アミノ酸 3272～3557

ACP9 : アミノ酸 3565～3625

ORF p1dA IV (配列番号 1 の塩基 60269～65692) は、モジュール 10 をコードし、対応するヌクレオチドは、配列番号 5 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 10 (塩基 60269～65692)

KS10 : 塩基 60431～61696

AT10 : 塩基 61781～62869

KR10 : 塩基 63752～64609

ACP10 : 塩基 64631～64813

TE10 : 塩基 64832～65692

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS10 : アミノ酸 55～476

AT10 : アミノ酸 505～867

KR10 : アミノ酸 1162～1447

ACP10 : アミノ酸 1455～1515

TE10 : アミノ酸 1522～1808

ORF p1dB (配列番号 1 の塩基 65707～66903) は、プラジエノライドの 6 位水酸化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 6 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF p1dC (配列番号 1 の塩基 68160～66970) は、プラジエノライドの 7 位アシル化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 7 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF p1dD (配列番号 1 の塩基 69568～68270) は、プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 8 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF p1dR (配列番号 1 の塩基 72725～70020) は、プラジエノライドの生合成における転

写調節因子をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 9 に記載したアミノ酸配列で示される。

さらに本発明の DNA には、前記 DNA だけでなく、それらの改変体であって、前記 DNA に対して、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつプラジエノライドの生合成に関与する DNA も包含される。このような改変体のより具体的なものとして、配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列または配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列のいずれかの配列と少なくとも 70%、好ましくは 80%、さらに好ましくは 90% の相同性を示すものである。

こうして、一旦塩基配列を確定することができればその情報をもとに公知の方法によって本発明のプラジエノライドの生合成に関与する DNA を取得することもできる。

例えば、配列番号 1 に示された塩基配列を有する DNA を適当な制限酵素で消化し、モレキュラー・クローニング第 2 版記載の方法により消化された DNA を分離回収し、プローブまたはプライマーとして用いるオリゴヌクレオチドを調製する。プローブとして用いる場合には、得られた DNA 断片をジゴキシゲニン等で標識することが好ましい。ジゴキシゲニンによる標識には DIG ラベリング & デテクションキット（ロシュダイアナステック社）等を用いることがこのましい。

次いでプラジエノライドを生産する能力を有する微生物の菌体から、モレキュラー・クローニング第 2 版等に記載のゲノムクローニング法または cDNA クローニング法を用いてライブラリーを作製する。得られたライブラリーから先に調製したプローブとハイブリダイゼーションするクローン（コロニー）を選

抜し、モレキュラー・クローニング第2版に記載の方法に従い選抜されたクローンからプラスミドを抽出し、得られたプラスミドから目的のプラジェノライドの生合成に関与する DNA を取得することができる。

この場合において、抽出されたプラスミドにプラジェノライドの生合成に関与する DNA の部分断片しか存在しない場合には、抽出されたプラスミドを適当な制限酵素、例えば BamHI で消化することにより、これらプラスミドの制限酵素地図を常法に従い作成する。次いでその制限酵素地図からいくつかのクローンに共通して存在する制限酵素断片を見出し、オーバーラップしている部分でクローン化断片をつなぎ合わせることでプラジェノライドの生合成に関与する DNA 全体を含む DNA を取得することができる。

あるいは、上記したライブラリーおよびプライマーを用いて、直接 PCR 反応を行い、目的の DNA を直接増幅することにより、プラジェノライドの生合成に関与する DNA を取得することもできる。

プラジェノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA の塩基配列は、通常用いられる塩基配列解析方法、例えばジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977)] あるいは 373A・DNA シークエンサー（パーキン・エルマー社製）等の塩基配列分析装置を用いて分析することにより決定することができる。具体的には、2本鎖プラスミド DNA を種々の配列特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いたサイクルシークエンス反応の鋳型として直接用いるか、あるいは、DNA 断片を細分化し、バクテリオファージ M13 にランダムにそして各断片が一部重複したライブラリーまたはプラスミドベクターを用い DNA 断片の末端部分から順次欠失を導入した重複ライブラリーを作製し、ついで個々の組み換え DNA 断片をベクター配列に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いて DNA 配列を決定することができる。

また、決定された DNA の塩基配列に基づいて、例えば 8905 型 DNA 合成装置（パーセティブ・バイオシステムズ社製）等の DNA 合成装置を用いて化学合成することにより目的とする DNA を調製することもできる。得られた塩基配列データの整理、編集および解析は既存のソフトウェア、例えばソフトウェア開発



社製 Genetyx<sup>TM</sup> を用いて行うことができる。

また本発明のポリペプチドは、例えばモレキュラー・クローニング第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー等に記載された方法を用い、本発明の DNA を宿主細胞中で発現させて製造することができる。本発明の DNA またはそれらの改変体を組み込む部位は、宿主微生物のプラスミド上または染色体上のいずれでもよい。このようなプラスミドは、前記 DNA またはそれらの改変体以外に、自律複製配列、プロモーター配列、ターミネーター配列、薬剤耐性遺伝子等を含んでいてもよい。さらに、プラスミドは、使用が予定される宿主のゲノムの一定領域と相同の配列をもつ組込み型プラスミドであってもよい。

このように本発明の DNA でコードされるポリペプチドを発現させるための宿主、プラスミド-ベクター系は、これらの DNA が安定に保持、発現される系であればどのような系でもよいが、例えば元々プラジエノライドを生産する能力を有する放線菌あるいはその類縁株を宿主とするならば、自律複製型ベクター pIJ6021 (Gene 166, 133-137 (1995)) や染色体組み込み型ベクター KC515 [The bacteria, vol. 9. Antibiotic-producing Streptomyces (ed: Queener, S. E. and Day, L. E.). p. 119-158. Academic Press, Orlando, Fla.] などが利用できる。

本発明の形質転換体により製造されたポリペプチドを単離・精製する方法としては、通常の酵素の単離・精製法を用いることができる。例えば、本発明のポリペプチドが、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し、水系緩衝液に懸濁後、超音波破碎機、フレンチプレス、マントンガウリンホモゲナイザー、ダイノミル等により細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。得られた無細胞抽出液を遠心分離することにより得られる上清から、通常の酵素の単離精製法により精製標品を得ることができる。

また、先に得られたポリペプチドのアミノ酸配列の情報を基に、フルオレニルメチルオキシカルボニル法 (Fmoc 法)、t-ブトキシカルボニル法 (t-Boc 法) 等の化学合成法により本発明のポリペプチドを製造することもできる。

また先に取得したプラジエノライド生合成遺伝子を含有する形質転換体を培

地に培養し、培養物中にプラジエノライドを生成蓄積させ、該培養物からプラジエノライドを採取することによりプラジエノライドを製造することができる。培養条件は、特に制限はないが宿主の通常の培養条件に準ずる。

また、プラジエノライドの生合成に関与する DNA の塩基配列情報を基に、モジュールを修飾することにより、ポリケチド基本骨格の炭素鎖の大きさおよび縮合過程の  $\beta$  位炭素の官能基を変化させることができる。さらにポリケチド形成後の修飾酵素を選択的に不活化することにより、予測可能なプラジエノライドの特定成分を優先的に生産させることが可能である。例えば、主としてプラジエノライド B を生産する菌株である Mer-11107 株の *pldB* を欠損変異することにより、プラジエノライド B の 6 位デオキシ体である、ME-265 を主に生産する菌株にすることが可能である。*pldB* を欠損変異する方法としては、モレキュラー・クローニング第 2 版等に記載の常法により、相同組換えによる置換、あるいは変換を行う方法をあげることができる。

こうして取得された特定のプラジエノライドを優先的に生産することが可能となった菌株を用い、プラジエノライド B の製造法に準じて、特定のプラジエノライドを製造することができる。

本発明により、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA を単離して、その塩基配列を決定することができる。さらにその DNA を担持するプラスミド、そのプラスミドで形質転換した形質転換体を作成し、その形質転換体を用いて、プラジエノライドを効率よく生産することができる。さらに得られた DNA の配列を修飾、変更することにより取り込まれるカルボン酸の種類、縮合後の修飾反応、骨格形成後の修飾反応、またそれらのあらゆる組み合わせを改変することにより新規または特定のプラジエノライドの生産が可能になる。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、Mer-11107 株におけるプラジエノライドの生合成経路を示した図である。

図 2 は、Mer-11107 株におけるプラジエノライドの生合成に関与する DNA の各 ORF とコスミドの対応関係を示した図である。

図 3 は、pKU253 の構造を示す図である。

## 実施例

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。また下記の説明中、特に記載がない限り表示濃度は重量%である。

### 実施例 1 : Mer-11107 株の培養およびゲノム DNA の取得

ストレプトマイセス・エスピー (Streptomyces sp.) Mer-11107 株の菌糸を 25ml の Tryptic Soy Broth に接種し、28℃、3 日間振とう培養した。この結果得られた培養液から、D. A. Hopwood らの放線菌遺伝子実験書 Practical Streptomyces Genetics (The John Innes Foundation, Norwich, England, 2000) の Isolation genomic DNA (P162~170) 記載の方法に従ってゲノム DNA を調製した。

### 実施例 2 : Mer-11107 株のゲノムライブラリーの調製

滅菌精製水 160  $\mu$ l と、Mer-11107 株のゲノム DNA 溶液 (1mg/ml) 200  $\mu$ l と、10 倍濃度の M 緩衝液 [100mM Tris-HCl (pH7.5), 100mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM ジチオスレイトール, 500mM NaCl] 40  $\mu$ l と制限酵素 Sau3AI (1unit/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l とを混合し、37℃で 3 分インキュベートした。その後、50  $\mu$ l を取り出し、50  $\mu$ l のフェノール-クロロホルム混液 (フェノール : クロロホルム : イソアミルアルコール = 25 : 24 : 1, 容量比) で抽出し、水相を回収し、さらに 50  $\mu$ l のクロロホルムで抽出し、再び水相を回収した。この液に 5  $\mu$ l の 3M 酢酸ナトリウム (pH6.0) と 150  $\mu$ l のエタノールを加えて、-80℃に 30 分置き、遠心することで沈殿してくる DNA を回収した。この DNA を 70%エタノールで洗浄した後、90  $\mu$ l の滅菌精製水に溶解し、10  $\mu$ l の 10 倍濃度 BAP 緩衝液 [500mM Tris-HCl (pH9.0), 10mM MgCl<sub>2</sub>] および 5  $\mu$ l bacterial alkaline phosphatase (0.5unit/ $\mu$ l、宝酒造社) を加えて 37℃で 3 時間インキュベートし

た。この反応液を 100  $\mu$ l のフェノール-クロロホルム混液（フェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール=25：24：1, 容量比）で抽出し、水相を回収し、さらに 100  $\mu$ l のクロロホルムで抽出し、再び水相を回収した。この液に 10  $\mu$ l の 3M 酢酸ナトリウム (pH6.0) と 300  $\mu$ l のエタノールを加えて、 $-80^{\circ}\text{C}$  に 30 分置き、遠心することで沈殿してくる DNA を回収した。この DNA を 70% エタノールで洗浄した後、20  $\mu$ l の TE 緩衝液 [10mM Tris-HCl (pH8.0), 1mM EDTA] に溶解した。

一方で SuperCos コスミドベクター (Stratagene 社) 10  $\mu$ g を Stratagene 社のマニュアルに従い制限酵素 XbaI で消化後、calf intestinal alkaline phosphatase (宝酒造社) により DNA 末端の脱リン酸化を行い、さらに制限酵素 BamHI で消化、精製後、10  $\mu$ l の TE 緩衝液に溶解した。

このコスミド DNA 溶液 1  $\mu$ l に、前述の Mer-11107 株 DNA の Sau3A1 部分分解物の溶液 2.5  $\mu$ l を加え、さらに滅菌精製水 1.5  $\mu$ l、DNA Ligation Kit (宝酒造社) の Solution II を 5  $\mu$ l、Solution I を 10  $\mu$ l 順次加えた後、 $23^{\circ}\text{C}$  で 10 分インキュベートした。この反応液 4  $\mu$ l を Gigapack III XL Kit (Stratagene 社) を用いてラムダファージにパッケージングした。得られたパッケージング液 (全量 500  $\mu$ l) について形質導入試験を実施して、コロニー形成能を検定した結果、380cfu (colony forming unit) /  $\mu$ l であった。

### 実施例 3：各種プローブの調製

#### (1) ケト合成酵素コード領域を含むプローブの調製

一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されている配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 10 および 11 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、KS-3F および KS-4R を合成した。

KS-3F: 5' -GACCGCGGCTGGGACGTGGAGGG-3' (配列番号 10)

KS-4R: 5' -GTGCCCCGATGTTGGACTTCAACGA-3' (配列番号 11)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液(dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
KS-3F(100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
KS-4R(100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA(100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase(5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果増幅された 930b DNA 断片を 0.8%アガロースゲル上で電気泳動し、分離した 930b DNA 断片を切り出し、SUPREC-01(宝酒造社)を用いて DNA を回収精製した。さらに得られた DNA 断片 10ng を鋳型として反応サイクル数を 20 サイクルとする以外は前述の PCR と同じ反応条件でケト合成酵素コード領域を含む 930b DNA 断片を再増幅した。この DNA 断片を SUPREC-02(宝酒造社)を用いて濃縮精製して得られた 50  $\mu$  l の TE 溶液をプローブ溶液とした。

## (2) シトクロム P450 遺伝子領域を含むプローブの調製

シトクロム P450 遺伝子プローブを調製するために公知の 2 種のシトクロム P450 遺伝子を放線菌から増幅した。すなわちストレプトマイセス サーモトランス(*Streptomyces thermotolerans*) ATCC11416 由来 ORF-A 遺伝子(Biosci. Biotechnol. Biochem. 59:582-588, 1995)を増幅するために、それぞれ、以下の配列番号 1 2 および 1 3 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、CB-1F および CB-2R を合成した。

CB-1F: 5' -ATGACAGCTTTGAATCTGATGGATCCC-3' (配列番号 1 2)

CB-2R: 5' -TCAGAGACGGACCGGCAGACTCTTCAGACG-3' (配列番号 1 3)

一方でストレプトマイセス・ベネズエラエ(*Streptomyces venezuelae*) ATCC15439 由来 pikC 遺伝子(Chem. Biol. 5:661-667, 1998)を増幅するために、

それぞれ、以下の配列番号 1 4 および 1 5 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、PKC-1F および PKC-2R を合成した。

PKC-1F: 5'-GTGCGCCGTACCCAGCAGGGAACGACC-3' (配列番号 1 4)

PKC-2R: 5'-TCACGCGCTCTCCGCCCCGCCCCCTGCC-3' (配列番号 1 5)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
primer-F (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
primer-R (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
ATCC11416 株または ATCC15439 株のゲノム DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果増幅された 2 種の 1.2kb DNA 断片を QIAGEN PCR Purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、各 DNA 断片 10ng/ $\mu$  l ずつを含む等量混合溶液を調製してプローブ溶液とした。

実施例 4 : ケト合成酵素コード領域を含むプローブを用いたスクリーニング

実施例 2 で調製した Mer-11107 株のゲノム DNA ライブラリーのパッケージング液を使って大腸菌 XL-1Blue MR (Stratagene 社) を宿主とし、Stratagene 社のマニュアルに従って形質導入した。形質導入操作後の菌液を 10 枚の LB-50  $\mu$  g/ml アンピシリン-1.5%寒天培地シャーレ (内径 90mm、高さ 15mm) に分注して広げ、37°C で 18 時間培養した。各シャーレに生育したコロニーを HybondN+ フィルター (amersham biosciences 社) に転写し、HybondN+ フィルターに添付のマニュアルに記載された条件でアルカリ処理、中和処理を行い、80°C で 2 時

間乾燥することでフィルター上にコロニー由来の DNA を固定化した。

実施例 3 (1) にて調製したケト合成酵素領域を含む 930b DNA 断片 100ng をプローブにして AlkPhos Direct System(amersham biosciences 社)を用いてゲノム DNA ライブラリーをコロニーハイブリダイゼーション法でスクリーニングした。ハイブリダイゼーションは塩濃度 0.5M NaCl で 65°C で 2 時間行った。プローブ DNA の標識、ハイブリダイゼーションおよび検出の条件については AlkPhos Direct System に添付されたマニュアルに記載された条件に従った。試験した約 7,600 コロニーのうち、アルカリホスファターゼで標識したプローブと強くハイブリダイズした 59 コロニーを分離した。このコロニーから派生した大腸菌クローンからコスミドを抽出精製した。

実施例 5 : シトクロム P450 遺伝子領域を含むプローブを用いたプラジエノライド生合成遺伝子領域を有するコスミドクローンの選択確認

実施例 4 で得られた各コスミドの DNA 溶液 2  $\mu$ l を HybondN+フィルター上にスポットし、添付のマニュアルに記載された条件でアルカリ処理、中和処理を行い、さらに 80°C で 2 時間乾燥することでフィルター上に DNA を固定化した。このフィルターを用いて、実施例 3 にて記述したシトクロム P450 遺伝子断片をプローブとして実施例 4 と同じ条件でハイブリダイゼーションを行った。この結果プローブと強くハイブリダイズしたコスミド 1 つを選択し、pKS58 と命名した。

pKS58 DNA を制限酵素 Sau3AI で部分分解した後、ファージベクター Zap Express、BamHI-CIAP 処理済(Stratagene 社)にライゲーションし、Gigapack III XL Kit(Stratagene 社)を用いてラムダファージにパッケージングした。このファージ液を大腸菌 XL1-Blue MRF' に感染させて、プラークを形成させた。実施例 3 (2) で調製したシトクロム P450 遺伝子プローブを用いてプラークハイブリダイゼーションを行うことで、約 2 kb のシトクロム P450 遺伝子を含む DNA 断片をサブクロニングした。

このシトクロム P450 遺伝子 DNA 断片の配列を決定し、シトクロム P450 コード領域とされる N-末端および C-末端から、それぞれ、以下の配列番号 16 お

よび 17 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、PDL58-1F および PDL58-2R を合成した。

PDL58-1F: 5'-GCCCCGCATATGGATCTGGAAACCCAACTTCTC-3' (配列番号 16)

PDL58-2R: 5'-GCACTAGTCAGCCGCGCTCGACGAGGAGGTG-3' (配列番号 17)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
PDL58-1F (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
PDL58-2R (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
pKS58DNA (10ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 20 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果増幅された 1.2kb DNA 断片を QIAGEN PCR Purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 NdeI と SpeI で分解した。反応後 DNA を 0.8% アガロースゲル上で電気泳動し、分離した 1.2kb DNA 断片を切り出し、QIAGEN Gel Extraction Kit (QIAGEN 社) を用いて DNA を回収精製した。この DNA 断片をシトクロム P450 遺伝子発現用プラスミド pT7NS-camAB (特願 2002-110311 号) の NdeI および SpeI 部位へ挿入することで pPDL96 を構築した。

このプラスミドで大腸菌 BL21 (DE3) を形質転換し、M9CG 培地 (1.28%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、0.3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、0.05%  $\text{NaCl}$ 、0.1%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、1% カザミノ酸、0.4% グルコース、1mM  $\text{MgCl}_2$ 、100  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$ 、50  $\mu\text{g/ml}$  アンピシリン) にて菌密度として  $\text{OD}_{600}$  (optical density at 600 nm) が 0.8 に達するまで培養した。5-アミノレブリン酸および IPTG をそれぞれ 80  $\mu\text{g/ml}$ 、0.1mM になるよう添加



した後、22℃で25時間培養を継続し、シトクロム P450 タンパク質を誘導させた。誘導後、菌体を集めて CV 緩衝液[50mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH7.3)、1mM EDTA、10%グリセロール、1mM グルコース]5ml に懸濁した。この液 1ml を試験管に取り、プラジエノライド B の 6 位デオキシ体である ME-265 の DMSO 溶液(50mg/ml)を 5  $\mu$ l 添加して 28℃で 15 時間インキュベートした。この反応液に 1ml のアセトニトリルを加えて混合した後、遠心分離して上清を下記の条件にて HPLC で分析することでプラジエノライド B への変換を認めた。このことから pKS58 にプラジエノライド生合成遺伝子領域が含まれていることを確認した。

(HPLC の分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3  $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール(0~5 分)

55%           メタノール(5~13 分)

55%~70%   メタノール(13~21 分)

45%           メタノール(21~25 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 5  $\mu$ l

カラム温度 : 40℃

分析時間 : 25 分

保持時間 : ME-265 ; 20 分、プラジエノライド B ; 13 分、

実施例 6 : シトクロム P450 遺伝子に隣接する生合成遺伝子クラスターを含むコスミドの選定

実施例 4 で得られた、59 個のコスミド DNA の中で、実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子に隣接する生合成遺伝子クラスターを含むコスミドを選定した。

59 個のコスミド DNA を制限酵素 EcoRI, BamHI で消化し、得られた各々の DNA

をアガロースゲル電気泳動し、エパーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999) 9509-9514、特開平 2000-245457 号公報 または WO 00/50605 パンフレット参照) の KS ドメインの DNA (aveA2 の KS6 domain)、AT ドメインの DNA (aveA1 の AT2 domain)、および実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子をプローブに用いたサザンハイブリダイゼーションを行った。

制限酵素 EcoRI, BamHI で消化した DNA の電気泳動パターンと、各プローブでのハイブリダイズしたバンドパターンの結果から、まず、同じ長さでハイブリダイズした DNA 断片を持つコスミドをグループ化した。そのうち、ほぼ同等のパターンを示したコスミドについては 1 つを残して削除し、残ったものでバンドパターンが部分一致するものについて整列化した。そして、実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子を含むコスミド pKS58 を中心とし、シトクロム P450 遺伝子側からポリケチド合成酵素遺伝子を含む側に隣接するコスミドとして pKS56, pKS54 を選出し、さらに pKS54 に隣接するコスミドとして pKS35 を選出した。また、コスミド pKS58 とシトクロム P450 遺伝子側からポリケチド合成酵素遺伝子を含まない側に隣接するコスミドとして pKS23 を選出した。その結果、図 2 に示すようにプラジエノライド生合成遺伝子クラスターを包括するコスミドクローンとして pKS23, pKS58, pKS56, pKS54, pKS35 が選定された。

#### 実施例 7 : プラジエノライド生合成遺伝子クラスター破壊株の作製

実施例 6 で選定されたコスミドのうち、ポリケチド合成領域を含むと考えられる pKS56 の DNA を用いた生合成遺伝子破壊株の作製を行った。

pKS56 のコスミド DNA を制限酵素 BamHI で消化し、2kb のスペクチノマイシン耐性遺伝子 (aminoglycoside 3'-adenyltransferase; 以下 aadA と略記するときがある) BamHI 消化断片と NEB quick ligation kit (New England Biolabs 社) を用いて連結した。こうして、BamHI により pKS56 のコスミド DNA 内の 30kb (図 2 の A 部位: 配列番号 1 のヌクレオチド番号 31194-61374) が欠失し、2 kb のスペクチノマイシン耐性遺伝子と組み換わったコスミド p56aadA を得た。なお、aadA は、プラスミド pHP45omega (Gene 190, 315-317 (1997)) を制限酵素

BamHI で消化して作成したものである。

得られたコスミド p56aadA を Mer-11107 株に組み込むために、シャトルベクター pKU253 を用いた。p56aadA を制限酵素 EcoRI で消化し、アガロースゲル電気泳動により、各々コスミドベクター部分を含まない 14kb を分離して、ジーンクリーン II キット (バイオ 101 社) を用いて精製した。得られた 14kb の EcoRI 断片を、シャトルベクター pKU253 を EcoRI で消化したものと NEB quick ligation kit を用いて連結し、pKU253-56aadA を得た。なお、pKU253 は、図 3 に示すとおり、放線菌 *Streptomyces coelicolor* A3(2) 由来のプラスミド SCP2 (J. Gen. Microbiol., 126, 427-442, 1981) をベースに大腸菌のプラスミド pUC19 (Gene, 33 (1), 103-119, 1985) を繋ぎ、アミノグリコシド耐性遺伝子 aphII (Gene, 19 (3), 327-336, 1982) と接合遺伝子の oriT (J. Bacteriol., 169, 5320-5323, 1987) を入れて作成したものである。

得られた pKU253-56aadA を、接合大腸菌 S17-1 (ATCC47055) ヘエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-56aadA 株を得た。得られた S17-1/pKU253-56aadA 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 200  $\mu$ g/ml のスペクチノマイシンを含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-56aadA 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-56aadA 形質転換株を得た。

得られた pKU253-56aadA 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。なお、プラスミドベクター

pKU253 は Mer-11107 株中での複製効率が悪く、薬剤耐性マーカー(リボスタマイシン)を含まない培地で培養すると、Mer-11107 株は pKU253 を保持できない。

pKU253-56aadA 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のスペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地 (0.4%酵母エキス、1%麦芽エキス、0.4%溶性デンプン、2%寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。スペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のスペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、スペクチノマイシン耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択し、ゲノム DNA 上の目的とする生合成遺伝子とみられる領域にスペクチノマイシン耐性遺伝子が挿入されたことをサザンハイブリダイゼーション法で確認した。得られた菌株を Mer-11107-56::aadA 株とした。

#### 実施例 8 : プラジエノライド生合成遺伝子クラスター破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 7 で得られた Mer-11107-56::aadA 株とコントロールとして親株の Mer-11107 株とその形質転換株の Mer-11107/pKU253 株の計 3 株について、プラジエノライド B の生産性を試験した。

実施例 7 で得られた Mer-11107-56::aadA 株と、Mer-11107 株および Mer-11107/pKU253 株の各々の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母培地 (溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25°C で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25°C で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液に対して 9 倍量のアセトニトリルを加えて抽出した。得られた抽出液について HPLC にてプラジエノライド B 量を測定した。測定結果を表 1 に示す。

また、HPLC の測定条件を以下に示す。

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3 $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%           メタノール (5~13 分)

55%~70%   メタノール (13~21 分)

45%           メタノール (21~25 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 5 $\mu$ l

カラム温度 : 40°C

分析時間 : 25 分

保持時間 : プラジエノライド B 13 分

表 1

	プラジエノライド B (mg/L)		
	Mer-11107株	Mer-11107/pKU253株	Mer-11107-56::aadA株
4 日培養 (96 hr)	1117.5	992.0	0.0
5 日培養 (120 hr)	1673.4	1481.5	0.0

この結果、図 2 における A 部位を欠損した Mer-11107-56::aadA 株はプラジエノライド B を全く作らない株であることが確認された。このことより、A 部位中の遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連していることが示された。

実施例 9 : プラジエノライド生合成遺伝子クラスターの塩基配列の決定

プラジエノライド生合成遺伝子をコードする一群の DNA の塩基配列を決定した。実施例 8 より図 2 の A 部位の欠損株はプラジエノライド B を生産できないことから、A 部位中の遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連している。よって実施例 6 で選出した pKS35、pKS54、pKS58 および pKS23 の 4 つのコスミドについて、これらコスミド中の挿入 DNA 断片の塩基配列を決定した。

各コスミドを、塩化セシウム法を用いて単離後、HydroShear (Genomic

solutions 社)を用いて約 1kb に剪断し、BKL Kit (宝酒造社)を用いて、サブクローン化した。

得られたサブクローンに対し、蛍光標識プライマーを用いたサイクルシーケンシング反応 (amersham biosciences 社)を行い、それぞれの断片の塩基配列を決定 (MegaBACE 1000:amersham biosciences 社)することにより、プラジエノライドの合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列を決定した(配列番号 1 参照)。

この DNA 中のオープン・リーディング・フレーム (ORF)を検索したところ、以下の 8 つの ORF が含まれていた。

pIdA I : 塩基 8340～27935

pIdA II:塩基 28021～49098

pIdA III:塩基 49134～60269

pIdA IV:塩基 60269～65692

pIdB:塩基 65707～66903

pIdC:塩基 68160～66970

pIdD:塩基 69568～68270

pIdR:塩基 72725～70020

各 ORF とコスミドの対応関係を図 2 に示す。

実施例 10 : プラジエノライドの 6 位水酸化酵素遺伝子 (pIdB) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列 (配列番号 1 参照) より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、そのうちのシトクロム P450 遺伝子 pIdB のみを破壊することで、プラジエノライド B の 6 位デオキシ体である ME-265 のみを生産する株を取得可能と考え、以下の方法で pIdB 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 18、19、20 および 21 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、pIdB-

L-Bgl2F、pldB-L-Hind3R、pldB-R-Hind3F および pldB-R-Bgl2R を合成した。

pldB-L-Bgl2F:5' -GGGAGATCTAGAGGCCGGTTACCTCTACGAGTA-3' (配列番号 18)

pldB-L-Hind3R:5' -GGGAAGCTTGCGATGAGCTGTGCCAGATAG-3' (配列番号 19)

pldB-R-Hind3F:5' -GGGAAGCTTGAAGTGGCGGACAGTGTCTT-3' (配列番号 20)

pldB-R-Bgl2R:5' -GGGAGATCTGCAGCGGATCGTCTTCGAGACCCTT-3' (配列番号 21)

1)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
pldB-L-Bgl2F または pldB-R-Hind3F (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
pldB-L-Hind3R または pldB-R-Bgl2R (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果、pldB-L-Bgl2F と pldB-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 64756 から塩基 66302 を含む 1.57kb の DNA 断片 (DNA 断片 L1) が増幅され、pldB-R-Hind3F と pldB-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 66849 から塩基 68368 を含む 1.54kb の DNA 断片 (DNA 断片 R1) が増幅された。DNA 断片 L1 及び R1 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L1 及び R1 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある)、及び制限

酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L1 と R1 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 5.4kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 21.4kb のプラスミド pKU253-L1-hyg-R1 が構築された。

得られた pKU253-L1-hyg-R1 を、接合大腸菌 S17-1 へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株を得た。得られた S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 100  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/ pKU253-L1-hyg-R1 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地

(0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植え替え、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択し



た。得られた菌株は、ゲノム中の *pldB* 遺伝子内の 546bp (配列番号 1 の塩基 66303 から塩基 66848) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された *pldB* 破壊株であり、Mer-11107*pldB::hyg* 株とした。

実施例 11 : プラジエノライドの 6 位水酸化酵素遺伝子 (*pldB*) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 10 で得られた Mer-11107 *pldB::hyg* 株の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母培地 (溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25°C で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地 (スタビロース 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25°C で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 20ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで 5 倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及び ME-265 の量を測定した。測定結果を表 2 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm $\times$ 50mm 3  $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%           メタノール (5~13 分)

55%~70%   メタノール (13~17 分)

70%           メタノール (17~35 分)

45%           メタノール (35~40 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 10  $\mu$ l

カラム温度 : 40°C

分析時間：35 分

保持時間：ME-265；22 分、プラジエノライド B；16 分

表 2

Mer-11107 pldB::hyg株	ME-265 (mg/L)	プラジエノライド B (mg/L)
4 日培養 (96 h r)	1247.7	0.0
5 日培養 (120 h r)	1316.6	0.0

#### 実施例 12：ME-265 の単離精製と構造確認

実施例 11 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、菌体を水 10ml、40ml で洗浄した。ろ液と洗浄液を一緒にして酢酸エチル 100ml で抽出した。さらに水層に飽和食塩水 50ml を加え、酢酸エチル 50ml で再度抽出した。酢酸エチル層を合わせ飽和食塩水 50ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去した後、TLC（薄層クロマトグラフ、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒 トルエン：アセトン＝2：1）により精製し ME-265 を 20.3mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta$  ppm(積分, 多重度, 結合定数 J(Hz)): 0.87(3H, d, J=7.0Hz), 0.90(3H, d, J=7.0Hz), 0.94(3H, d, J=7.3Hz), 0.97(3H, d, J=7.0Hz), 1.08(3H, d, J=7.0Hz), 1.17-1.21(1H, m), 1.24-1.36(2H, m), 1.42-1.52(3H, m), 1.61-1.66(3H, m), 1.74(3H, d, J=1.1Hz), 1.89-1.96(1H, m), 2.00(3H, s), 2.41-2.47(1H, m), 2.43(1H, dd, J=5.5, 13.9Hz), 2.51-2.58(1H, m), 2.56(1H, dd, J=3.7, 13.9Hz), 2.65(1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 2.72(1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 3.51(1H, dt, J=4.4, 8.4Hz), 3.75-3.80(1H, m), 4.91(1H, dd, J=8.8, 10.6Hz), 5.00(1H, d, J=10.6Hz), 5.42(1H, dd, J=9.2Hz, 15.0Hz), 5.49(1H, dd, J=9.2, 15.0Hz), 5.65(1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 6.08(1H, d, J=10.6Hz), 6.32(1H, dd, J=10.6, 15.0Hz)

この結果、pldB 破壊株である Mer-11107 pldB::hyg 株はプラジエノライド B を生産せずに、ME-265 を生産していることが確認された。すなわち、上記方法により、ME-265 を製造、取得することができた。

実施例 13：プラジエノライドの 7 位アシル化酵素遺伝子 (pldC) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約

75kb の塩基配列（配列番号 1 参照）より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、そのうちの 7 位アシル化酵素遺伝子 *pldC* のみを破壊することで、プラジエノライドの 7 位脱アシル体（プラジエノライド B<sub>12</sub>）を生産する株を取得可能と考え、以下の方法で *pldC* 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 18、22、23 および 24 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、*pldB-L-Bgl2F*、*pldC-L-Hind3R*、*pldC-R-Hind3F* および *pldC-R-Bgl2R* を合成した。

*pldB-L-Bgl2F*: 5' -GGGAGATCTAGAGGCCGTTACCTCTACGAGTA-3' （配列番号 18）

*pldC-L-Hind3R*: 5' -GGGAAGCTTCCAGTCTCGTGCTCACCAA-3' （配列番号 22）

*pldC-R-Hind3F*: 5' -GGGAAGCTTAGGCCCGTTGGAGAAGCTGTT-3' （配列番号 23）

*pldC-R-Bgl2R*: 5' -GGGAGATCTGCAGCCTCATCCTCACCGAGCTGAA-3' （配列番号 24）

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

（PCR 反応液組成）

滅菌精製水	30 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
<i>pldB-L-Bgl2F</i> または <i>pldC-R-Hind3F</i> (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
<i>pldC-L-Hind3R</i> または <i>pldC-R-Bgl2R</i> (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

（反応温度条件）

95°C 3分

(98°C 20秒, 63°C 4分) 30 サイクル

68°C 5分

この反応の結果、*pldB-L-Bgl2F* と *pldC-L-Hind3R* を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 64756 から塩基 67220 を含む約 2.5kb の DNA 断片（DNA 断片 L2）が

増幅され、pIdC-R-Hind3F と pIdC-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 68106 から塩基 71112 を含む約 3.0kb の DNA 断片 (DNA 断片 R2) が増幅された。DNA 断片 L2 及び R2 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L2 及び R2 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45 $\omega$ megahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある)、及び制限酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L2 と R2 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 7.8kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 23.8kb のプラスミド pKU253-L2-hyg-R2 が構築された。

得られた pKU253-L2-hyg-R2 を、接合大腸菌 S17-1 へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株を得た。得られた S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 100  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/ pKU253-L2-hyg-R2 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当

に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地 (0.4%酵母エキス、1%麦芽エキス、0.4%溶性デンプン、2%寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°Cで4日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植え替え、30°Cで2日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択した。得られた菌株は、ゲノム中の *pldC* 遺伝子内の 886bp (配列番号 1 の塩基 67221 から塩基 68105) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された *pldC* 破壊株であり、Mer-11107*pldC*::*hyg* 株とした。

実施例 14 : プラジエノライドの 7 位アシル化酵素遺伝子 (*pldC*) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 13 で得られた Mer-11107 *pldC*::*hyg* 株の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母培地 (溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25°Cで2日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地 (スタビロース 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25°Cで4日間および5日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 25ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで5倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及びプラジエノライド B<sub>12</sub> の量を測定した。測定結果を表 3 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3  $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%                      メタノール (5~13 分)

55%～70% メタノール(13～17 分)

70%           メタノール(17～35 分)

45%           メタノール(35～40 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 10  $\mu$ l

カラム温度 : 40°C

分析時間 : 35 分

保持時間 : プラジエノライド B<sub>12</sub> ; 16 分、プラジエノライド B ; 12 分

表 3

Mer-11107 pldC::hyg 株	プラジエノライド B <sub>12</sub> (mg/L)	プラジエノライド B(mg/L)
4 日培養 (96hr)	190.3	0.0
5 日培養 (120hr)	252.9	0.0

#### 実施例 15 : プラジエノライド B<sub>12</sub> の単離精製と構造確認

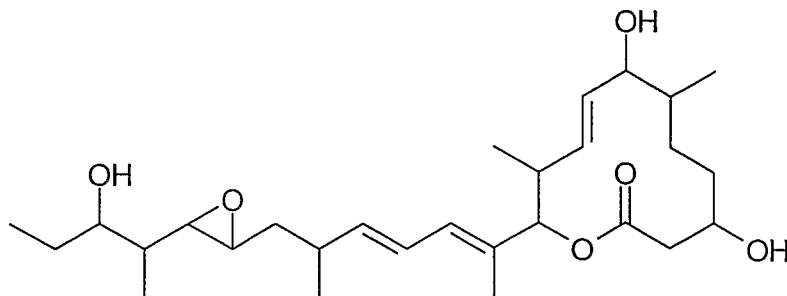
実施例 14 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、更に水 10ml 及びアセトニトリル 10ml にて洗浄した。ろ液を酢酸エチル 40ml にて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣 91.4mg を TLC (薄層クロマトグラフィー、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 50) にて精製し、プラジエノライド B<sub>12</sub> (Rf=0.46, 3.1mg) を得た。

1. 分子量 : 478, ESI-MS m/z 501 (M+Na)<sup>+</sup>, 477 (M-H)<sup>-</sup>

2. <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) :  $\delta$  ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :

0.89 (3H, d, J=6.7Hz), 0.90 (3H, d, J=7.1Hz), 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz), 1.16-1.26 (2H, m), 1.27-1.36 (1H, m), 1.41-1.67 (7H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 2.42 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 2.44-2.58 (2H, m), 2.56 (1H, dd, J=3.5, 14.1Hz), 2.65 (1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.3, 6.0Hz), 3.51 (1H, dt, J=4.4, 8.6 Hz), 3.57 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.72-3.79 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.30 (1H, dd, J=9.7, 15.1Hz), 5.46 (1H, dd,

J=9.5, 15.0 Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 15.1 Hz), 6.07 (1H, d, J=10.9 Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.9, 15.1 Hz)



プラジエノライド B<sub>12</sub>

この結果、p1dC 破壊株である Mer-11107 p1dC::hyg 株は、プラジエノライド B を生産せずにプラジエノライド B<sub>12</sub> を生産していることが確認された。すなわち、上記方法によりプラジエノライド B<sub>12</sub> を製造、取得することができた。

実施例 16 : プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (p1dD) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列 (配列番号 1 参照) より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (p1dD) を破壊し、その下流の 7 位アシル化酵素遺伝子 (p1dC) の発現を抑えることで、プラジエノライドの 7 位脱アシル、18, 19 位オレフィン体 (プラジエノライド Z) を生産する株を取得可能と考え、以下の方法で p1dD 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 25、26、27 および 28 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、p1dD-L-Bgl2F、p1dD-L-Hind3R、p1dD-R-Hind3F および p1dD-R-Bgl2R を合成した。

p1dD-L-Bgl2F: 5' -GGGAGATCTAGACCTGTCCATGGATCTGGAAAC -3' (配列番号 25)

p1dD-L-Hind3R: 5' -GGGAAGCTTCGGATCGTCTTCGAGACCCTT -3' (配列番号 26)

p1dD-R-Hind3F: 5' -GGGAAGCTTGTGGGGTGCCCTTTCTGACTT -3' (配列番号 27)

p1dD-R-Bgl2R: 5' -GGGAGATCTGCAGGAGGAGCTGCTCGGGCTGAA -3' (配列番号 28)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
pldD-L-Bgl2F または pldD-R-Hind3F (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
pldD-L-Hind3R または pldD-R-Bgl2R (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 4 分) 30 サイクル

68°C 5 分

この反応の結果、pldD-L-Bgl2F と pldD-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 65700 から塩基 68368 を含む約 2.7kb の DNA 断片 (DNA 断片 L3) が増幅され、pldD-R-Hind3F と pldD-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 69514 から塩基 71951 を含む約 2.4kb の DNA 断片 (DNA 断片 R3) が増幅された。DNA 断片 L3 及び R3 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L3 及び R3 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある)、及び制限酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L3 と R3 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 7.4kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 23.4kb のプラスミド pKU253-L3-hyg-R3 が構築された。

得られた pKU253-L3-hyg-R3 を、接合大腸菌 S17-1 へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L3-hyg-R3 株を得た。得られた S17-



1/pKU253-L3-hyg-R3 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 100  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/ pKU253-L3-hyg-R3 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地 (0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植え替え、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択した。得られた菌株は、ゲノム中の pldD 遺伝子内の 1146bp (配列番号 1 の塩基 68369 から塩基 69513) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された pldD 破壊株であり、Mer-11107 pldDC::hyg 株とした。

実施例 17: プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pldD) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 16 で得られた Mer-11107 pldDC::hyg 株の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母

培地（溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整）20ml に植菌し、25℃で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地（スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5）30ml に植菌し、25℃で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 20ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで 5 倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及びプラジエノライド Z の量を測定した。測定結果を表 4 に示す。

（HPLC 分析条件）

分析装置：Shimadzu HPLC 10Avp

カラム：Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3  $\mu$ m)

移動相（容量%）：45%～55% メタノール (0～5 分)

55%           メタノール (5～13 分)

55%～70%   メタノール (13～17 分)

70%           メタノール (17～35 分)

45%           メタノール (35～40 分)

流速：1.2ml/分

検出：UV240nm

インジェクション容量：10  $\mu$ l

カラム温度：40℃

分析時間：35 分

保持時間：プラジエノライド Z；20 分、プラジエノライド B；12 分

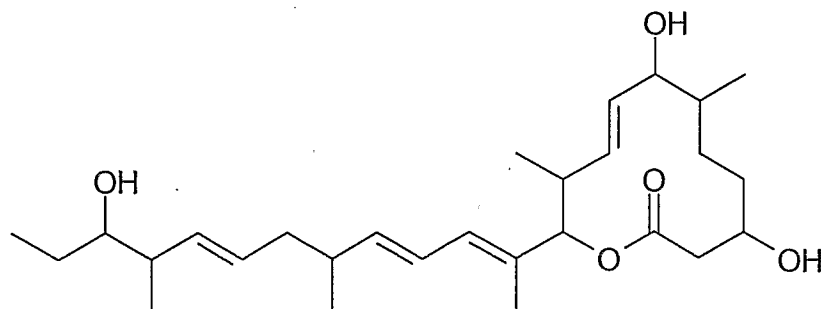
表 4

Mer-11107 pldC::hyg 株	プラジエノライド Z (mg/L)	プラジエノライド B (mg/L)
4 日培養 (96hr)	676.9	0.0
5 日培養 (120hr)	695.8	0.0

### 実施例 18：プラジエノライド Z の単離精製と構造確認

実施例 17 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、更に水 10ml 及び酢酸エチル 10ml にて洗浄した。ろ液に飽和食塩水 40ml 及び酢酸エチル 90ml を加え抽出し、飽和食塩水 50ml にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を TLC（薄層クロマトグラフィー、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10:50）にて精製し、プラジエノライド Z（ $R_f=0.59$ , 22.8mg）を得た。

1. 分子量: 462, ESI-MS  $m/z$  485 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 461 ( $M-H$ )<sup>-</sup>
2. <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta$  ppm (積分, 多重度, 結合定数  $J$  (Hz)): 0.89 (3H, d,  $J=6.8$ Hz), 0.92 (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.8$ Hz), 1.01 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.07 (3H, d,  $J=6.8$ Hz), 1.17–1.37 (3H, m), 1.49–1.67 (4H, m), 1.73 (3H, d,  $J=1.0$ Hz), 2.04 (2H, dd,  $J=6.8, 6.8$ Hz), 2.07–2.15 (1H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 2.42 (1H, dd,  $J=5.3, 14.1$ Hz), 2.50–2.59 (1H, m), 2.55 (1H, dd,  $J=3.4, 14.1$ Hz), 3.16–3.22 (1H, m), 3.57 (1H, dd,  $J=9.6, 9.6$ Hz), 3.72–3.79 (1H, m), 5.00 (1H, d,  $J=10.7$ Hz), 5.17–5.43 (3H, m), 5.46 (1H, dd,  $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.64 (1H, dd,  $J=7.8, 15.1$ Hz), 6.05 (1H, d,  $J=10.8$ Hz), 6.21 (1H, dd,  $J=10.8, 15.1$ Hz)



プラジエノライド Z

この結果、pldD 破壊株である Mer-11107 pldDC::hyg 株は、プラジエノライド B を生産せずにプラジエノライド Z を生産していることが確認された。すなわち、上記方法によりプラジエノライド Z を製造、取得することができた。

## 請求の範囲

1. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも1個の領域を含んでなる単離された純粋な DNA。
2. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする全ての領域を含んでなることを特徴とする、請求項1記載の DNA。
3. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドが、ポリケチド合成酵素、6 位水酸化酵素、7 位アシル化酵素、18, 19 位エポキシ化酵素および転写調節因子から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする、請求項1 または2 記載の DNA。
4. ストレプトマイセス (Streptomyces) 属に属する微生物に由来すること を特徴とする、請求項1 から3 までのいずれかに記載の DNA。
5. 以下の(1)項から(5)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも1個の塩基配列を含んでなる、請求項1 記載の DNA。
  - (1) 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列、
    - (a) 配列番号1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
    - (b) 配列番号1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
    - (c) 配列番号1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
    - (d) 配列番号1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
    - (e) 配列番号1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
    - (f) 配列番号1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列
    - (g) 配列番号1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列
    - (h) 配列番号1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列
    - (i) 配列番号1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列
  - (2) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA が有する塩基配列
  - (3) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列との相同性が70%以上である塩基配列

(4) (1)項から(3)項までのいずれかの項で定義されたいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列

(5) 遺伝暗号の縮重のため、(1)項において定義された塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズしないが、(1)項から(3)項までのいずれかの項で定義された塩基配列と同じアミノ酸配列をコードする塩基配列

6. 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも1個の塩基配列を含んでなる、請求項1記載の DNA。

- (a) 配列番号1の塩基8340から塩基27935までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号1の塩基28021から塩基49098までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号1の塩基49134から塩基60269までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号1の塩基60269から塩基65692までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号1の塩基65707から塩基66903までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号1の塩基68160から塩基66970までの連続した塩基配列
- (g) 配列番号1の塩基69568から塩基68270までの連続した塩基配列
- (h) 配列番号1の塩基72725から塩基70020までの連続した塩基配列
- (i) 配列番号1の塩基1から塩基74342までの連続した塩基配列

7. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載された DNA によりコードされるポリペプチド。

8. ポリペプチド合成酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

9. 配列番号2、3、4または5記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項8記載のポリペプチド。

10. 6位水酸化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

11. 配列番号6記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項10記載のポリペプチド。

12. 18,19位エポキシ化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

13. 配列番号8記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項12記載のポリペプチド。

14. 転写調節因子活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

15. 配列番号9記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項14記載のポリペプチド。

16. 7位アシル化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

17. 配列番号7記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項16記載のポリペプチド。

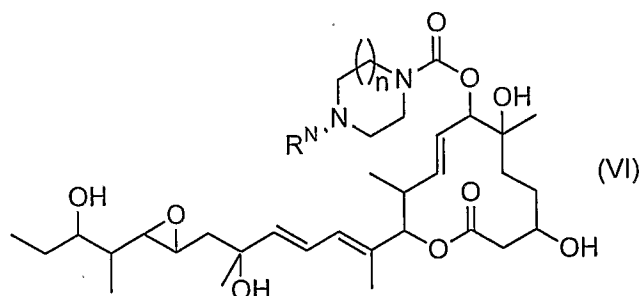
18. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載されたDNAを担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド。

19. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載されたDNAを保持する形質転換体。

20. 請求項19記載の形質転換体を培地で培養し、その培養液かプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法。

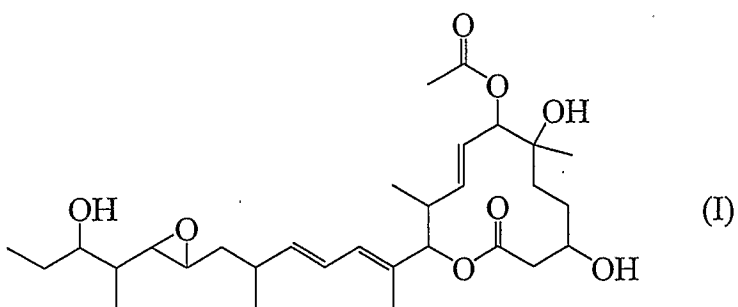
21. プラジエノライドがプラジエノライドBである、請求項20記載の製造方法。

22. 式(VI)

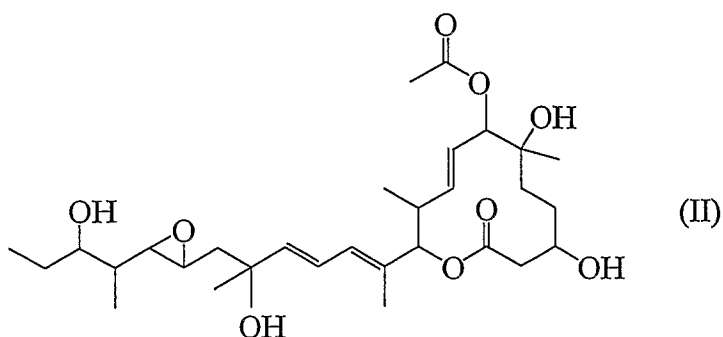


[式中、 $R^N$ は、低級アルキル基または環状の低級アルキル基を示し、 $n$ は、1または2を示す]で表されるプラジエノライドD誘導体を製造方法であって、

(1) 請求項20または請求項21に記載の製造方法によって得られる式(I)

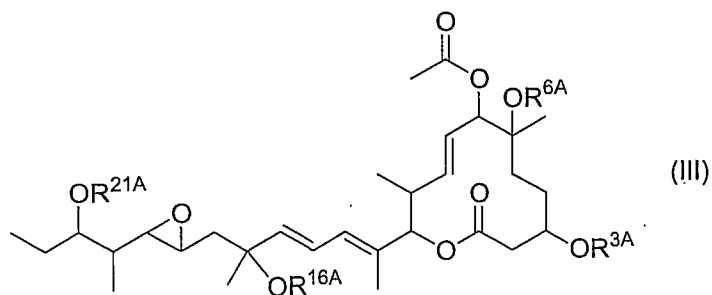


の化合物（プラジエノライド B）の 16 位に水酸基を導入して、  
式（I I）



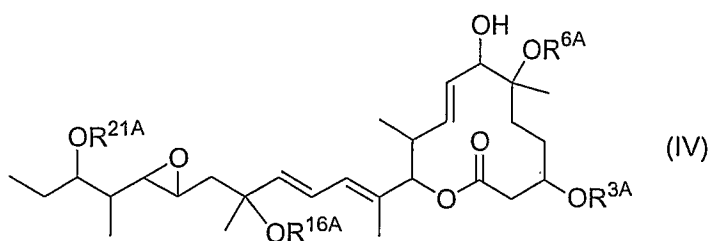
の化合物（プラジエノライド D）に変換する工程、

（2）式（I I）の化合物の 3、6、16 及び／または 21 位の水酸基に適宜  
保護基を導入して、式（I I I）



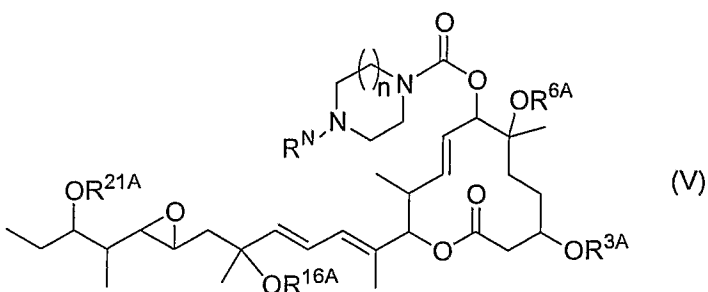
の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、水素原子または水酸基の保護  
基を示す（ただし、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、同時に水素原子を示さな  
い）]に変換する工程、

（3）式（I I I）の化合物の 7 位のアセチル基を脱離させることにより、  
式（I V）



の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ および $R^{21A}$ は、前記の意味を有する]に変換する工程、

(4) 式 (IV) の化合物の 7 位に置換基を導入して、式 (V)



の化合物[式中、 $R^N$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ および $R^{21A}$ は、前記の意味を有する]に変換する工程

および (5) 式 (V) の化合物の保護基を脱離させる工程を含む製造方法。



図 1

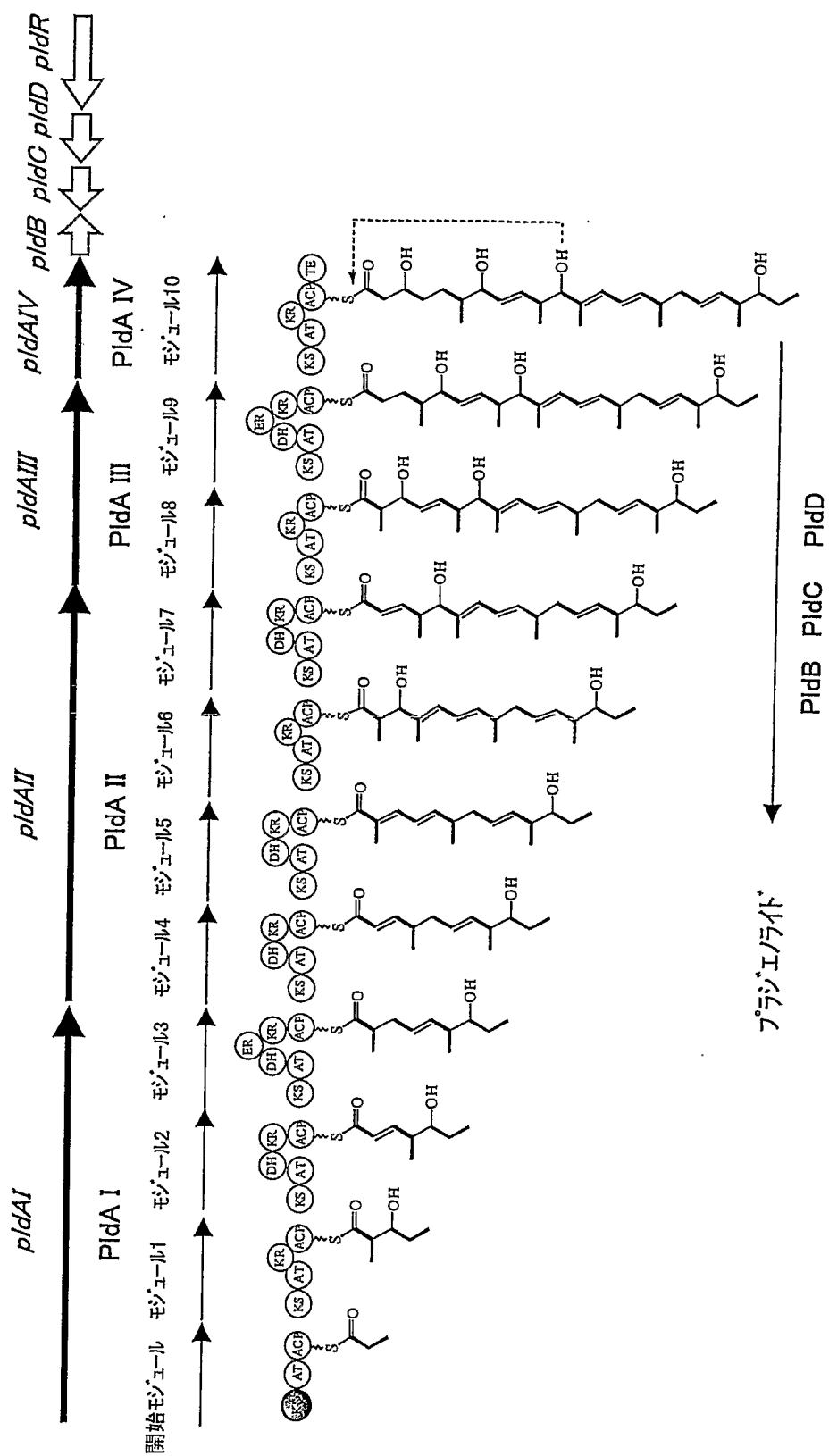
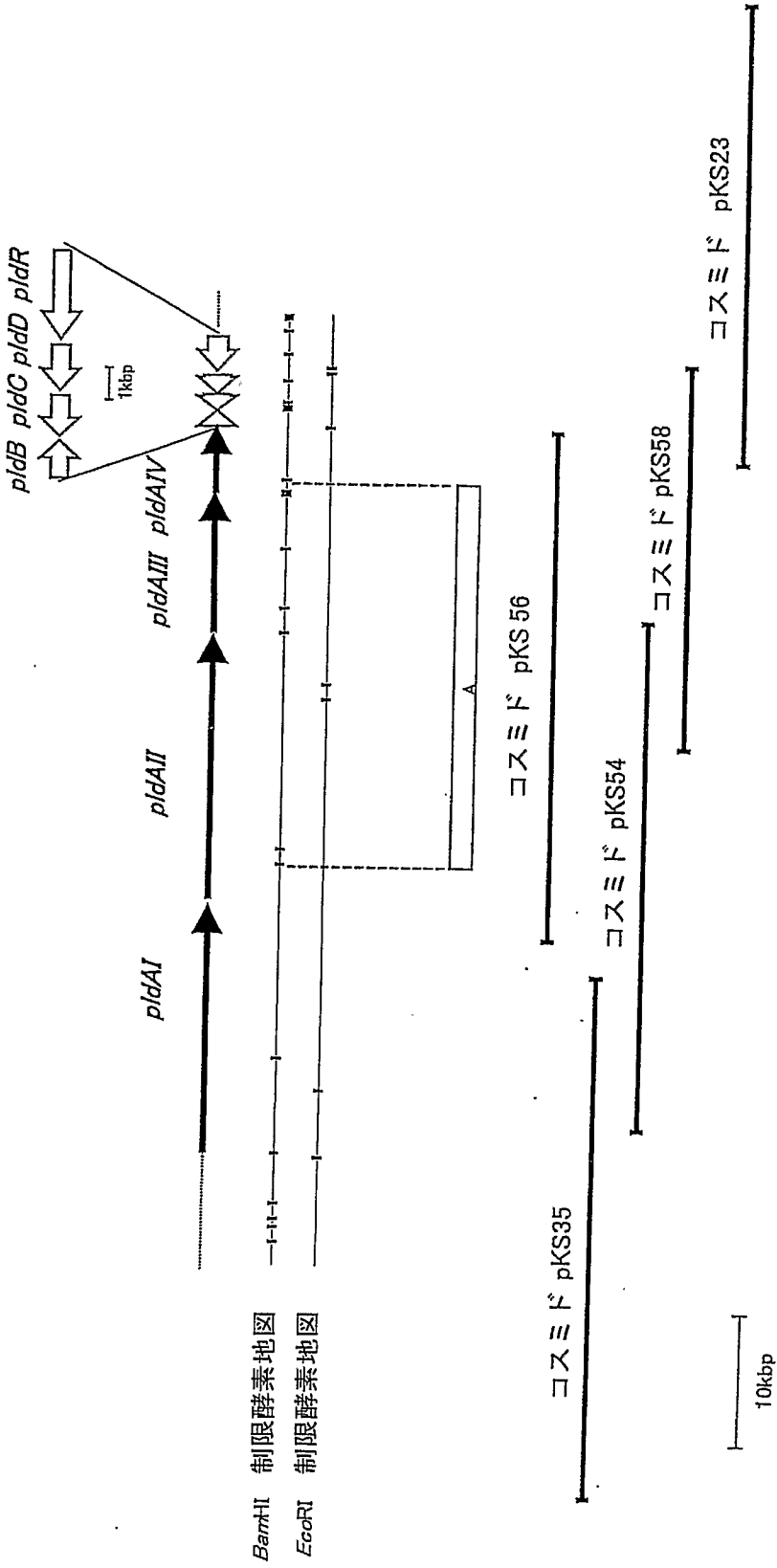
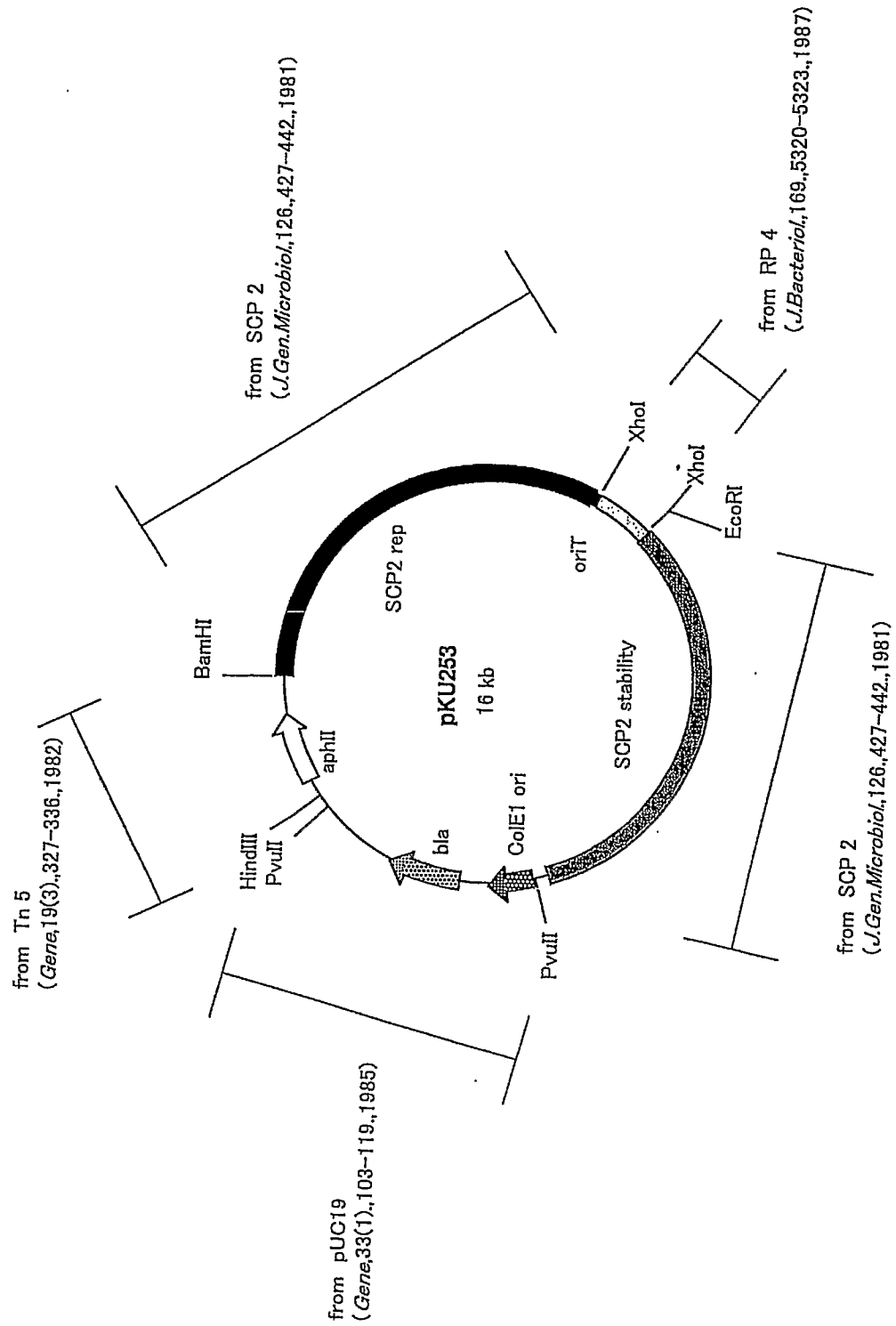


図 2



3



## SEQUENCE LISTING

<110> MERCIAN CORPORATION  
Eisai Co., Ltd

<120> The DNA encoding the polypeptides which are involved in biosynthesis  
pladienolides

<130> 05047PCT

<160> 28

<210> 1

<211> 74342

<212> DNA

<213> Streptomyces sp.

<400> 1

cgattttgca	ccttgtccat	cgctggtggt	gtgaggcatg	ctcctattgg	aacataaaac	60
ctctgaacct	ttaagaggtt	atggcggagg	ctttcgacgc	gacacgaggg	agaagcggat	120
gagaatcgtg	gggattcacc	gggagggcgc	aggcatagag	gtggcccggc	tgtcggacga	180
cgggcgccgg	gcagtcgtgc	tggccccgct	cgaagtcctc	tgggcccagc	ccaccggcca	240
tcgtggcgcg	ggggacggtg	gaccagtcgt	cccgggtgcc	gcggtggagc	tggtagcgcc	300
ggttctgccc	gacgcgcggg	tgatctgcat	cgggctcaac	tacctcaagc	atgtggccga	360
gggaacctac	cgcgaccagg	aagtccccga	gcacccacgc	ctgttcgccc	gctggacacg	420
gtcgctgacc	gtggacggag	ccgaggtccc	ggtgccctcg	gacgaggccg	ggctggactg	480
ggagggtgag	gtggtggcct	gggtggcgcg	accactcggt	gacgccacgc	cggaggaggc	540
gctgaccgcc	gtcatcggct	actccctctt	caacgacctc	acctcccggc	gggctcagaa	600
gctcacctct	cagtggaccc	tgggcaagaa	cggggacaac	tccggcccgc	tcgggccgat	660
ggtgccggct	gccgaggtgg	gcgacctgcg	cgacggcgct	cgggtacaga	cccgggtcaa	720
cggggagacg	atgcaggatg	gcagcacgga	cgagatggtc	tacaccgtgg	gtgacacgct	780
cgcgcacatc	tcccgcacct	tcatccctgc	tcccggcgac	ctgctggcga	cgggcacccc	840
gtccggagtc	ggctacgccc	ggaccccacc	gcagctcctg	cagccgggag	acgtcgtcga	900
ggtggaggtc	gaacggctcg	gcgtgctgcg	caaccccggt	gtgtccaacg	acgcccggct	960
gcgcgcaccc	aagtgaggac	gcaagaggcc	ccgcgcccgc	ccgcggaacg	cgggtgctcg	1020
ccctgcccga	cacgcccgag	gacacacctg	gtcacccctc	tgcgtcgccg	ggtcctgcgg	1080
tgggacaccc	ttgacctggg	tcaaggacta	caccgagaac	cagaagcgcc	cggactgagc	1140
gcggcccgat	cgtgggagca	ttccgaagcg	aggcgccggc	gctccgcgcc	gccttgctca	1200
ggatgctgtt	cctcccgggc	gtgaacgccc	ggggttcctc	gcacggtcag	gctgagactt	1260
ctctcacatg	gggagtccag	tcgtcgcccg	gatctgcggc	cggagccggt	accggcggcg	1320
agggtctgaa	cggcgaactc	acgtactcct	ccacgagcgg	attacgggtc	gggacacgaa	1380
aggtcggaga	ccagggggcg	gctcggggcg	gggattaggc	gtaggggtgg	ctgatgggtg	1440
gctggcgccc	ggcgggtggc	aggacgttgt	cagggaagcg	ggagccggcg	acgtagtggc	1500
ggcccttggt	ctgccccacc	gccgtcagca	gctccgcctt	ggtcaggggc	tgcaggtccc	1560
gtgtggcctg	ctgggtgttg	agggcctcgg	ctcgtcata	gcgcgagcgg	cgaacccggc	1620
ccaccatcgc	cacctcgtgc	agcgcggtag	ctgcggctc	ggtgatcccg	aggctgtcgg	1680
gggcgtccat	gagctgcctc	cagcagtcgt	tggagcggtc	gacgcggcgc	tgcacccgct	1740
gggtctgctg	gtggtaggcg	agcaggttga	agcggatcca	cggcccggtg	tcgcgcttcg	1800
gtagtagagc	cgggcccggc	acctcgcgca	gcgctttgta	gtactcccag	gtgttgcccg	1860
gcatgcccag	ccactcctcg	atggaggaga	actccggcgc	cagcactccg	ccccgggcga	1920
tgaccagcgt	ctgcaggag	cgggacatcc	gcccgttccc	gtccgaccac	gggtggatct	1980
tcaccagggt	caggtagcgc	atcgccgccc	gcaccaggac	gtgggcgtcc	aggtcggcgt	2040
cgttagacca	gtccaccagc	tcgcccata	ggcccggcag	caggtcggcg	tccgggcctt	2100
cgtagtccgt	ggccagctcg	tcgcccgggg	cgggtgatgc	gatcgagtg	cgacgccact	2160
ggccggccag	ccgcagcgga	tgggtggtgg	cctgcagcat	ccagtgcagc	gagttgagca	2220
actccttgct	gtagtgaag	tcgcctacgt	cgtgcaggga	ctggatgtag	gccatcgctt	2280
gctggtaggc	cagcgtctcg	gccttgttct	cctcgtggc	atccacggca	tcgcgttcgc	2340
cgtccatcag	gtccgcgaca	tccttcgcat	cgacctggtg	accctcgatg	gtgttgagacg	2400
ccgcgatcgc	cttggccgtc	agcgccttgc	gcagatcctg	cgtccacttc	gtcggcacct	2460
actgcaccgc	gtggcgagc	tgctcctgca	gggaattgat	ctcctccagg	acccggcggt	2520
cgtcgggtgt	gaggtagggc	gtctgatata	gcataagtga	atgataacct	actcctatca	2580

ttccttcaac	gctgcggctt	catcacccgtc	cgtccacgat	gaacatgaac	tcgcccagct	2640
cgacgagcag	ggccaccggc	ctgccgaccc	acgttggtca	ctgatcaaca	caccagggtca	2700
acgagtacgt	ctgcaggact	ggatggagtg	acaggcagcg	cggggcagcc	aagcaggcgg	2760
cgcgaccacg	taacggaccg	gcgaacccga	gctgagcacc	ggtgagctcc	gcgaccggct	2820
gactgcccctc	agctacaaca	tcgagaacag	ctggccgagc	tigcccggag	ccggcggcgc	2880
ggatcacgtc	cgccgtgtgt	gcgaggggcg	cgccgcttcc	ggcgggtgtc	tcgacgccag	2940
gcccgccaaag	ttgctgagcg	acgcggcggt	ccggacgtcc	gcacgtcgcg	gatcccgaga	3000
cgaggggtga	gccaaagccg	cgggatcacg	ccgccgcgca	tgatgcctac	cacggcttgc	3060
cgatgtggag	gctgggcaga	gatcccccta	gcctccggta	cgtcgacggg	caggcacccg	3120
cctggccgga	gctccgtgcg	gggcccgttg	agcggagtg	gccccgcac	cggagacccg	3180
ccaggactcc	gtgcgaccaa	aagactcttc	gtctcacctg	gtctcacaca	tctctcacia	3240
acgagagcgc	acgggagcac	gcgagaacct	ctgacctgga	cattcgctgt	cgccacggac	3300
cacggcggac	caggtagaca	ttacatagcg	taggactcga	ttctagtgt	caagtcaaat	3360
gcccagggtca	gaggctgttt	ttgctgttcg	ccgagggctg	atatctcaca	tatttatitgc	3420
tggaaactgcg	gcacaaggct	gagatccatc	ggatgaccgg	gcgggtcgtc	gagtgtcga	3480
tcgacgaggt	ggaccgccc	cgggtatcca	aggacgccgc	cctgcggatc	ccgccgaccg	3540
agctggaggt	caggcgtgt	tcacgcgtg	ggttggcgag	ctggcgactt	gccgcaagtt	3600
cgccctcacc	gcgcggaact	acaccgcac	gaaactgatg	tcgtaggctg	ggctcggggt	3660
gagcgaggca	tgcaaacctg	acctggccga	catcaagtgg	gacctgggcc	gcttcggcaa	3720
gctccatgtg	cgtcacggcg	agggcgccc	cggctcgggt	ccgcgcgagc	ggatggtgcc	3780
gctgatcaac	ggcgcggacc	gcatgctgcg	gtggttcac	gaggacgtcc	ggggccagtt	3840
cgacgacgac	cgcaccggcc	ccggtgcccc	gctgttcccc	tctgagcgca	agaacgccgt	3900
gggtcctctg	gcctctgtcg	gcgacgacgc	gttgcgcaac	ggtctggccg	ccgcggcgga	3960
gttcgcgtcc	aaaagggtgg	gtaaaaggcg	acgagcgaaa	gtttcgtact	gaacagccaa	4020
gttcgtacga	aaggaccac	gctcgtgtag	tcacgagtgt	cacccatcga	ggcgatccat	4080
gccgagatcg	atgccgtctt	cgcctagtac	tgcaacggtg	tttgccgtga	cggttgggca	4140
ggctggctgt	tgtctgagc	atgggtgggg	accttgctga	tgtcggggtg	tgggccagtg	4200
aagtggacgc	tgtgcacgag	aggttcgtgc	accggttttc	cagggcggag	ccgcgggagt	4260
cggcgtttgc	ctatatgcgg	ggactgaccg	ctccgcttga	gcggaagaac	ggctggacac	4320
tggccgaaca	ggccggctcat	gtcgtctccg	accgtattca	tcgactgctg	aaccggatcg	4380
agtgggaagc	cgatgaggct	ctggccgatg	tgccgcgacta	cgtcatggag	aacctcggcg	4440
accccgaggc	cctcatcgtg	gacgacaccg	gcttcttgaa	gaaggggacc	cgttcggcag	4500
ggggccggcg	tcagtactcc	gggaccgcgg	gggcctgtat	ttcaattact	gctcggtgaa	4560
cggctgtttg	gggacaatg	agatgtgact	gcgcgcagcg	ccgctcgggc	ctcagttgtg	4620
gctttgaggg	cgaagtctga	tcagttcctt	ccccatctcg	atgagcggcg	ccgtcggatc	4680
tacctggcca	gcgaggccgc	cgcgcttggc	cacggcggga	tcacgctggg	ggccaccgct	4740
tccggcgcca	gtcggccac	catcgacgc	gggatcgccg	agctgtccgg	gcacactctg	4800
ccggccgggc	ggatccgggc	tccgggagcc	ggccgcaagc	cggtcacggg	caccgacccc	4860
ggtctgtctg	ccgcgcttga	agctctgatc	gagccgcaca	cccggggcga	tccggtctcg	4920
ccattgctgt	ggaccacgct	ctcgtctcgg	tccctggcct	cggcgctgac	cactcagggc	4980
cacccgggtca	gcgcggcgac	cgtcggacgc	ctgctacatg	ccctgggata	cagcctgcag	5040
ggcaccgcca	agaccacgga	aggggcccag	catcccagac	gggatgtcga	gttcacgcac	5100
atcaacgcca	ccgcccgga	cttctcgaa	gacaaccagc	cggatgatcag	cgtcgacacc	5160
aaggccaaag	agtggctcgg	caaccgcgac	cgaccgggac	gcacctggcg	accgggcaag	5220
aaacctatcc	gtgtggactg	ccacacgttc	accaccagtg	accagccagt	agccatcccc	5280
tacgggatct	acgacatcgc	tcgcaacacc	ggctgggtca	acgtcgggac	cgaccacgac	5340
acgggcgagt	tcggggtgga	atccatccgc	cgtggtggg	agcagcacgg	acgcggcgac	5400
cacccggacg	ccggccgact	gctcatcacc	gccgactcgc	gtggttccaa	cgacccccgc	5460
cgctggacat	ggaagaagca	tctcgccgcc	ttcgccctgg	aaagcggact	cgagatcacg	5520
gtctgccact	tcccaccggg	aacatcgaag	tggaaacaaga	tcgaacaccg	gatgttctgc	5580
cacatcacccg	cgaactggcg	cggcaggccc	ctgaccagct	accaggctcg	catcgagacc	5640
atcgccgcca	cgaccactcg	caccgggctc	agcatcggcg	ccgaactcga	caccggccga	5700
tacgacctgg	gcaccacagt	cccacccgcc	gagttccaag	ccctgccaat	cacaccccac	5760
accttccacg	gcgactggaa	ctacaccctg	gcaccactcg	cacccgggct	gcccagaccg	5820
gcaccgagcc	gacaacggat	cgaccccgcc	ctgaccacga	tgtcaccga	cccggccctg	5880
accggcatgt	cagcgttccg	cttcgaccac	ctggctcgca	tctcggaacc	gtactgggac	5940
gcccgtggcg	aggcgccatt	ccaacgacgc	ttccaccgcc	cacgcagcta	cctccaccgc	6000
cagaccagca	gcctcgacca	ctaccaccgc	ctgctgaccg	ccctgttacg	ccgcgcgaga	6060
ggcgtcacca	gcacactgct	ggcccagctc	ctgaacgtcg	gcccaccaa	cctgtccaac	6120
cagttccaag	acggccaccg	cctcctggac	ctgcaccgca	tcgcggtcac	tccgctatct	6180
ggagccccgg	cccgccacct	cgcccaacta	caagcccgcc	taccgccaca	cgacgacacc	6240

cgacacagatc	aactctgaca	gttattcaga	cacaggcccc	cgggcggatc	gagaactccc	6300
aggtcgccgt	ctacctggtc	taggcagggt	cccggggcca	cgccggcggtg	gaccgggaac	6360
tgtacgtgcc	ccgttcctgg	acctgtgacc	agggccgctg	caggcgcgcg	gggtctcgcg	6420
aggacatcgt	cttcgccacc	aagccggagc	tggcccgcac	gatgatcgaa	cggttcctgg	6480
acgccggaca	ccacgtgggc	tgggtcgctg	gcgacgaggt	ctacggcggc	aaccggaagc	6540
tgcgatctgc	gctggaggta	cgcggcctcg	gctatgtcct	cgcgggtggc	tgctcgcccg	6600
aagtcaccac	caaggcaggc	aagttccgag	ccgacacgct	ggccggcgaag	gtaccggaagc	6660
gggcctggca	gaagctgtcg	gcaggcgccg	gagccaaggg	caaccgcttc	tacgactggg	6720
ccgtcgtcga	cctggccgag	cccggccccg	gccaccggca	gctgctgac	cgccgcaacc	6780
gccgcaccgg	tgaactggcc	tactaccgat	gccactccac	ctcaccggtc	ccgtcgcga	6840
ccctggctag	ggttgccgga	tcacgggtggc	gggtggagga	gacattccag	accgagaagg	6900
ccctggccgg	cctggacgag	caccagctcc	gccgtiacc	ctcctggggc	cgctggggca	6960
ccctggccat	gctggccac	gctttcctcg	ccgtcgtccg	cgccgacgaa	cacaccggcc	7020
cgacccccga	cgacctcatt	ccgtcgacct	gcaacgagat	ccagcacctg	ttcctcgcg	7080
tcgtcgtcca	ggcgtgttcc	aacgtcgccc	accgcctcgc	ctggtccgag	tggagacgac	7140
gtcatcaagc	ccgatcacgc	accagtcact	accggcgaca	agccgcaact	cagacatgaa	7200
gatcacgac	tacagctgga	gtattaggct	cccgaacaac	aaccggggac	agtcctaagt	7260
ggcgtcactt	tcglatcgaa	ccagcaaaat	tggaggga	cgatattcga	ctcgcatagc	7320
cttacggctg	gagcataatta	cgaccaggct	aatgaattgc	tccccgccat	gcattctcag	7380
gcgggatgcc	gtcgaggggg	cgagggtctg	tatgatgtcg	ttgacatcgg	ccgcagtgg	7440
gatggccttg	agcggagtgc	cgtgtccgtc	acagatcagg	tgggtgtctg	tgccggtcct	7500
gcgccggtcg	accggcgag	gaccggcgct	ggctcccc	tttcgcgcg	acatgagagc	7560
gctccacgca	cgcgcgtgac	cagtcgagtt	cgcggccg	gttaggttcg	gcgagcggga	7620
tgcgggtcga	ccctggtctg	ctgccatcgt	tccagccg	gcaccgctgc	tctcgagat	7680
ccgctcgata	gtccggccgg	gacgctcacc	gcgacacctc	ttcgaggcg	agggttacc	7740
gacgccgacc	ggccagcgg	actgcatcaa	ctcgatctcc	ctgcggctga	ttcccgacga	7800
gggctgagat	ccgtatcgac	acaccacgtc	cgtggacgtg	gcccacgggc	gtccggtcaa	7860
gcgtgagtg	cgtggcatcg	atctcctgcg	cgctcagtg	ccgcgcgagg	cgggccggaa	7920
tcggcgagtt	ggacggggct	ggggcgagcc	tgcgtggctt	tcttggccgt	caactcgacg	7980
acgtggccgt	gctgctggcc	gtagccgtgt	ccgtcccgcc	ggcggggttg	ctgtccgggg	8040
ctgcccgctt	ccccgcggtc	gttgcggcca	ccaggccgca	cgccactgag	cagctgaccc	8100
ggcgccgact	cgacgaggcc	gccttcgtca	ccgaactcgt	cctgagggca	ccgggtcacc	8160
aacgccttcc	gttgcctccc	agacctctct	gggaagatca	ataggggccc	gtaaaggggg	8220
ggtgagggtt	gaaaaagggg	gggtattcaa	aaataggctg	agtcgctgc	aaaaatcttg	8280
agaccggtcg	gaacgggtgt	agctgaatga	ctgaatcgaa	tgaattcacg	tcgaagcgg	8340
tgctcagtg	ggctgatgat	gcaatagcca	tcacggcat	gtcttgccgg	ctcccgag	8400
cagtcaatcc	tcaggagtgc	tgggaactcc	tgagggaatg	tgagagcggg	attaccgagg	8460
tgccgcccc	gcgggtgggac	gcgaactccc	tcttcgatgc	ggaacggttc	acgcccgga	8520
cgatgaatag	acgctggggc	gggttcacg	acggcggtga	ccagttcgac	ccggcttct	8580
tcgggatctc	ctcccgcgaa	gcggctcgcca	tggatccgca	gcaacggctc	gtactggagc	8640
tgagctggga	ggccctggag	gacgcgcgaa	tcgtcccgg	gcgccttcgc	cacaccgcta	8700
ccggtgtctt	cgtcgccgcg	atctgggacg	actacgcac	attgatgagc	gcgcgaggcc	8760
gagaagcgg	gacctatcac	accgtgaccg	gtacgcaccg	cagcatcatt	gccaaccggg	8820
tgtcgtacgc	cctcgcccta	caggggccga	gcattcggtg	ggactccggg	cagtcgtcgt	8880
cactggtctc	gctccatctg	gcctgcgaga	gcctgcgag	gggggagtcc	acgctcgcgc	8940
tggccggcgg	ggtgaatctc	aaccttgtcc	cggagagcac	catcggcattg	gcgaagtctg	9000
gcgggtctct	ccccgatggc	cgctgcttca	ccttcgacac	ccgcgccaac	ggctacgtgc	9060
gggtgagggg	cggcggtgtg	gtcgtcctca	aaccgctggc	ggacgcgatc	gcggaccagg	9120
accgatctta	ctgcgtcatc	cgtggcagcg	ccgtcaacaa	cgacggttcc	ggtgagaacc	9180
tgaccacgcc	gaactccag	gcgcaggcag	ctgtgtctcg	cgaggcctac	cgccgcgcgg	9240
gcgtggaccc	ggcccaggct	cagtacgtgg	aactgcacgg	taccgggacc	cctgtcgccg	9300
accgatgtga	agccgaggcc	ctcggcgcgg	tgatcgggtg	cgcccgccg	ccgggtgacc	9360
ccctgtgggt	gggatcgccg	aagaccaaca	tcggccatct	ggaggccg	gccggcatcg	9420
ccggcctgct	caaggtcgtg	ctgtccatca	gccaccggga	gctcccggcc	agttctcaact	9480
tcggcacggc	caatccgccc	attccactgg	actcctgaa	cctgcgcgtg	ggcgacgagc	9540
tcacatcggtg	ccgtgtctgc	ggtcggccga	tgctcggcgg	tgtagcgcg	ttcggtatgg	9600
gcgggtaccaa	cgcccacgcc	gtggtcgaa	aatctccg	agcagcgcg	cagattccgg	9660
ctcccgagg	cacgccgacg	gatcaggggg	ggccgggtgc	gtggttgttg	tcgggtgggt	9720
cggtggcggc	ggtgcgggg	caggcgccgc	ggttgttgtc	gcattctggg	ggtcggtcgg	9780
gtctgcgtgc	ggtggatgtc	ggctggtcgc	tggccacgac	tcgttccgtg	ttccctcatc	9840
gtgctgttgt	cgttgccgac	gatggtggtt	acggccagag	tctcgccgcg	ctggccgcgg	9900

gttccgtgga	tgccgggggtg	gttgagggcc	ttgccgatgt	gagtggcaag	acgggtgttcg	9960
tcttccccgg	tcagggttcg	cagtgggttg	gtatggccgt	tgagctgctg	gacggctcgg	10020
aggtttttcg	cgagcatatg	gccgccitcg	ccagggccct	ggaaccgttt	gtgggctggt	10080
ccctggagga	tgctctgcgt	cagggtggacg	gtacgttggtc	actggatcgt	gtggatgttg	10140
tccagcctgt	gctgtgggcg	gtcatgggtct	cgctcgcgsg	actgtggcag	gcacatggcg	10200
ttgagcctgc	tgccgtgtctg	ggccactccc	aaggtagagat	cgctcgcgct	tgctgtggcg	10260
gtgcgctgag	tctggaagac	ggagcccggg	tggtggctct	tcgcagccgc	gccatcgccg	10320
aggcccttgc	gggccaatggc	gggatgtctgt	cgatagccgc	ccccgccacc	gaagtcacgg	10380
ccctgatcac	cccctggggc	aggcagatca	ccattgccac	ggtcaacgga	ccgcatcgg	10440
tggttggtcgc	aggagaccct	gacgcgctcg	aggcactccg	cggcgaactg	gagaccctg	10500
gtctccgcaa	tcgtcgcatc	ccggtcgact	acgcctcaca	cacccctcac	gtcgaggcga	10560
tccgtgaacg	gctcctggcc	gacctggcag	tgatccagcc	acgtgccgcg	agcatctccg	10620
tgctgtccac	cgtaaccggc	gcatggctcg	acaccaccgt	gatggacgcc	gagtactggt	10680
accgcaacct	acgtcagacc	gtggagtctg	aagcagccac	ccgcactctc	ctcgaccagg	10740
accaccgcta	cttcgtcgag	atcagcccgc	accccgta	caccaccgcg	atccaggaaa	10800
ccctcgagct	cacagacacc	gccgcgctcg	ccaccggaa	cttcgcagcg	aacgaaggca	10860
gcctccggcg	tttccagctc	gcccttggcg	aactcgtcac	ccgtggcctc	accccgact	10920
ggcccgccct	ctatcccgac	gcccggccaca	cggacctccc	cacctatccc	ttccaacgcg	10980
agcgctactg	ggctggcagc	tcctcgggtgc	gggacgcggc	gccggctccg	caaccggacc	11040
cggcaactgg	gcgagcggcc	ggctcggctt	cgggcccggc	cgccgtcgat	ggcggcgacg	11100
ggcccgcgga	gctgctggct	ctgggtcgctg	cccacgtggc	cggtgtgctc	ggtgagacga	11160
cgccggacag	tgtcgatccg	aaactgacct	tcaagcagct	cggcttcgac	tcggctcatgt	11220
ccgtcgagct	ccggaaccgg	ctgagctccg	ccaccggatc	gtctctgccc	agcacagtgc	11280
tgttcaacca	ccccacggcg	gaccggctcg	cccggcatct	gtccgcccag	gcgtccagcc	11340
aggtggaagg	cgcgcacgac	gcggcgccga	cgggtgcccg	cgacgagccg	atcgcgatcg	11400
tgggtatggg	atgcaggtag	cccggaggag	tcggtcggc	ggaggacttg	tggcgctgg	11460
tgacatccgg	ggcgatgctg	atctccggct	tcccacggga	ccgtggctgg	gacctcgagg	11520
tcatgtacga	cccggaccat	cggcgggccc	gcaccagcag	taccgcgag	ggcggttcc	11580
tgtacgaggc	cgggtgacttc	gacgcccgtt	tcttcggcat	cagcccgcgc	gaggcgctcg	11640
ccatggaccc	gcagcagcgc	ctgctgctcg	agacttcttg	ggaggccgtg	gaacgggcgg	11700
gcacgaccc	gctgtcgctg	cacggtagcg	gggcccgggt	tttcgtcggg	gccatggccc	11760
aggagtacgg	cccgcgtctg	gacgagggcg	cggacggcta	tgaggcgctt	ctgctgaccg	11820
gtggcctgac	gagcgtgttg	tccgggcccgc	tggcctacag	cctgggggtg	gagggacccg	11880
cggtcaccgt	ggacaccgcg	tgctcgtcgt	cgctggtcgc	cgtagacatg	gccggccagg	11940
ctctccgtca	ggggcagtg	tccctggcgc	tggcaggcgg	ggtcaccgtc	atgtccggcc	12000
ccgggatatt	cctggagttc	agcaggcaga	gcggactggc	accggacggc	cgctgcaagg	12060
cgctcgggc	ggcgatgac	ggcacgggct	ggccgaagg	cgtagcgctg	ctggtgctgg	12120
agcggtcttc	cgacgcccgg	cgcaaccggc	atccggtgct	ggcggttggt	cgggggtcgg	12180
cgatcaacca	ggacggtgcc	tcgaaccggc	tgacggcacc	gaacgggctc	gcgcaggagc	12240
gggtgatccg	tgaggccctg	acggacgcag	ggctgtctcc	cgccgacgtc	gacctggtcg	12300
aggcccacgg	caccggcacc	accttgggtg	acccgatcga	ggcgaggcc	ctgatcgcg	12360
cctacggaca	gggcccgtcc	gcggaccggc	cgctcgact	gggctcgctg	aagtccaaca	12420
tcggccacgc	ccaggcggca	gcccggagtgg	gcggagtcat	caagacggtg	atggcgggtg	12480
ggcacgcaac	catgccccag	accctgcatg	tcgacgcgcc	gtcaccgcat	gtggactggt	12540
cgtccggcca	ggtccggctg	ctgaccgagg	cagtggcgtg	gcccgagtcc	gaccaccccc	12600
ggaggcgggc	ggtctcgtcc	ttcgggatca	gcggcaccac	cgctcacgtt	gtcgttgagc	12660
agccccggc	ggagggtgtc	gcggtcaccg	ggccatcacc	tatggcgccc	gacgaggccc	12720
taccggcccc	ggggcagccg	gtgccctggc	tgctgtcggg	caagtcaccg	gaagcgggtg	12780
gcgagcaagc	ggcgcggtg	cggctcgtacc	tggccgaccg	gcccggcgcc	ggtctcgccc	12840
acatcggtcg	gtccctggcg	tcgaccgggt	cggcgcttca	gcaccgtacg	gtgggtggtg	12900
cggcggaacca	tgggcagttc	cgtgaggcgc	tggcgcgggc	cgcgcggggt	tcggcggtatg	12960
cccgggtcgt	cgagggcgtg	gccgacatcg	acggcaagac	cgctctcgtc	ttccccggcc	13020
agggcgcgca	gtgggcccggc	atggcccggg	aactcctgga	ctcctccgag	gtgttcggcg	13080
cccggatggc	cgactgcgcg	cgggctttgg	ccccgttctg	cggctggtcg	ttgcaggatg	13140
tcgtccggca	ggccgaggggc	gccccggccg	tggaccgggt	cgacgtcgtc	cagccgggtg	13200
tgtgggcggg	catgggtgtc	ctggccgacc	tatggcgtgc	tcatggcggt	gagccctcgg	13260
ccgtggtggg	ccactcgacg	ggtgagatcg	cggccgcctg	cgtagccggg	gggctgacgc	13320
tggaaagcgc	cgcgcggggtg	gtgtcgtctg	ggagccgggg	catcgccgaa	gtactcgccg	13380
gacacggcgg	catgctgtcg	gtgaccggcg	cccgggaaca	ggtcgaggag	tggctgtctc	13440
cctgggaggg	caggatttcg	ctcgcaacca	tcaacggaa	cgaatccgtc	gtggtcgccg	13500
gcgatccgca	cgcgctggcg	gaattccgcg	cgtggttggg	gaaccgacag	atccgtagcc	13560

gcaccctgcc	ggtcgaattac	gcctctcact	cggcgcaggt	cgaggctgtc	caccagcgac	13620
tgctggacga	cctggcgccg	atccgcccc	gtacgtgccg	taccccgctg	ctgtcctcgg	13680
tcaccggcca	gtggctggac	accgccicga	tggacgccga	gtactggtac	cagaacctgc	13740
gccggaccgt	ggagttcgcc	gcggcgaccc	gcaccttggc	cgacgggggg	caccgcatct	13800
tcatcgaggt	gagctcgcat	ccggtgctgg	tcggcgcgat	acgggaaacc	ctcgaagccg	13860
tcgaggtcca	ggccgctgtc	gccgggtcac	tccggcgtga	cgacggaggc	ctgcggcggt	13920
tccggctctc	gcttgccgcg	ctcgtcaccc	ggggcgctgg	ccccgactgg	tccatgctct	13980
gccccgggg	gagccgaacc	gacctcccca	cctacccttt	ccagcgacgc	cgttactgga	14040
tcaccgcctt	ctcggggctg	cggagcgccg	gtgaactcaa	cgctgcggac	tcacgcttct	14100
gggaggcggt	cgacagcgag	gaccccgggc	ggctggccga	ggtgctcagc	ctcgacgacg	14160
acgcgtcgct	cgaaccggtc	ttcctggcac	tgtctctgtg	gcggcgacgg	caccgggtgc	14220
ggtccaccct	ggacgactgg	cgttatcggg	tgacctggca	gccgtgccc	ggggcccgccg	14280
tcccgttgac	ggcgcaacc	ctcggaggga	cctggctggt	ggccgtgccc	cacgaggacg	14340
cttacgtctc	ccaggtgctg	cgcggctggg	gcgaccgcgg	cgcgaccgtg	atcacctac	14400
gagccgacga	cccgcgccac	ggcccgctcg	ccgagcggtt	ccgggaggcg	ctggccggag	14460
cggcgagat	caccggcggtg	ctgtcgctgc	tggcgttgga	cgagcgcccg	cacccggaac	14520
atccggctct	tcccatgggc	ctggcgctca	acacggcgct	ggtgcgggca	ctggtggaca	14580
aggacgtccg	ggctccgttg	tggtcgcca	cgcggggcgc	ggtgtcggtg	ggccgatccg	14640
accggctggg	cagccctggc	caggcgatgg	tgtggggct	cggcctgggtg	gcggccctgg	14700
aacaccgcg	gcactggggc	gggctgggtg	atctgccga	aaccgtggac	gagcgggtgc	14760
tgaaccggct	ggtgaccgtg	atctcgggcc	aacgagtcca	cggacaggga	gccccggggc	14820
aggacggcga	aaaccggggc	gatgaggacc	agcttgcgtt	gcgggcgtcc	ggagtgttcg	14880
cgcggcggt	gtcgacgcg	cccgtgtcgg	gcagccgcaa	ccgggagtg	acgccccggg	14940
gcaccgtgac	ggtcacggga	ggcaccggtg	gcgcggcgac	ccaggtggct	cgttggctgg	15000
cccgtaacgg	cggcgaaacac	ctgtgctga	ccagccctcg	tggcaggagc	gcccaggggg	15060
cccgagct	ggcgccgaa	ctcacggaag	ccggcgtcag	ggtcacggtc	gcccctgcg	15120
acgtagcgga	ccgggacgcc	ctggcccggc	tgctcgccgg	cgtaccggac	gagctgccgc	15180
tgaccgccgt	gattcatgcc	gccggtgtgg	tcaccaccgc	cccgtggac	agcaccggtc	15240
cggaggaact	ggccgaggtg	ctggcgggca	agtgggccgg	cgccgccat	ctggacgctc	15300
tgctcgccga	ccggcagttg	gacgcttcg	tactgtctc	ctccaacgcc	ggcgtgtggg	15360
gcagcgccg	gcaggcggcc	tacgcccggg	ccaacgccta	cctggacgcc	ctggcccagc	15420
agcggtcctc	tatgggccag	accgcgacct	cagtggcctg	gggtgcctgg	ggcggggccg	15480
ggatggcgcc	cgaggaagg	ttcaaggagc	ggctgcgccg	gcggggcatc	atcgaatgg	15540
acccggagct	ggccgtcacg	gcgctcgtgc	aggccgtcga	gtccggagag	gcgtcgatag	15600
ccgttgccga	gctcgattgg	gcacgcttcg	tgcccgctt	cacctgaac	cggccagtc	15660
cgtatgctcg	cgacttgcct	gaggtgcggg	acgcgctgcg	ggaggccgac	agccggcccg	15720
ccgtcgatca	ggcggggtcg	gcgctcgcca	cgcggctggc	cgggctgtcc	gtgctcgaa	15780
gggagcggtt	cctgctcaac	ctggtcgcca	ccgaggtggc	ctcggtactc	ggtcacacca	15840
cggccgacat	ggtcgatgcc	cgtcgccctt	tccgtgaact	cgggttcgac	tcgctgatcg	15900
cggtaggatt	cccgggccgg	ttgaacgccg	cgaccgggct	gcggctgcct	acctcggtcg	15960
ccttcgacca	ccccaccccg	gcccagctcg	ccggccatct	gcgggagttg	ttcgccggat	16020
cccgcggtag	caccgccatg	cccgtgtcgg	tgaccaccgc	cggggacgac	gaaccgatcg	16080
ccatcgtagc	gatgtccttc	cgttaccggg	gcggtgtgcg	cactccggag	gacctgtggc	16140
ggctggtggc	cgaggggccg	gacgcgatca	cggacttccc	caccgaccgc	ggctgggata	16200
tcgaaagcct	glatgacccc	gaccggggcc	ggtccggcac	ctcctacacc	cggcggggcg	16260
gcttctcga	cgacgcggcg	gccttcgatc	cggccttctt	ccggatctcc	ccccgcgagg	16320
ccctggccat	ggacccgcag	cagcggtcgc	tcctcgaaat	gacgtgggag	accctcgaa	16380
gggcgctcat	cgacccaaca	acgctgaagg	gcagccaggc	cggggtgttc	atcggcaccg	16440
cacaccccg	ctacggcgag	ggcatccacc	acgagtcgca	gggcgtcgag	ggccagcagc	16500
tgttcgccg	ctcgcccgcc	gtggcccgag	gccggtatcg	ctacacgttc	ggcctggaag	16560
ggccggcgat	gacggtggac	accatgtgct	cgtctcgct	ggtggcactc	catctggcct	16620
gccagtccct	gcgcaccggc	gagtcctcga	tggcgctcgc	cggcggggtc	acggtaatgg	16680
cacggccgac	cgcitttacc	gagttcagcc	ggcatcgggg	actgtcccc	gacggacggt	16740
gcaagtccct	ctccgacgcc	gccgacggca	ccggctgggc	cgaggcgcc	ggtgtgtctc	16800
ttctcgaa	gctctccgac	gcccgtcgaa	acggccaccc	cgtgctggcc	gtcatccgcg	16860
gcagcgccat	caaccaggac	ggcgccagca	acggccttac	cgcaccaaac	ggccctccc	16920
agcaacgcgt	catccagcag	gcccgtcgga	acgcgtccct	gtcgccggcc	gacgtcgccg	16980
cgttcaggc	ccacggcacc	ggtaccaccc	tggcgacccc	gatcgaggcc	caggccctga	17040
tcgccccta	cggacaggac	cggccgacgg	accggccgct	acggctgggc	tcgctgaagt	17100
ccaacatcg	ccacgcgcag	tccgcagccg	cagtcggcgg	cgtgatcaag	atggtccagg	17160
ccatccggca	cggcctcctc	ccgcgcacgc	tgcacgcgga	gcagccctcc	cgccacgtgg	17220



actggtccgc	cggctcgggtg	gaactgctca	ccgaggcgat	gccgtggccg	gacaacgacc	17280
aaccccgccg	ggcgggtgtc	tcggcggttc	gcggcagcgg	caccaacgcc	cacatgatca	17340
tcgagcaggc	gcccgcgccc	gacgagccgg	agcacaccga	cggcacgagc	aggaccagcg	17400
gcgagagcgg	cgccgaacag	gccaggccgc	tgccgatggt	gcccctgggtg	ctgtccgcgc	17460
ggagtgcac	cgcgctgcgg	gcacaggccc	ggcgcttcg	cgcctacgcg	gccgccgccg	17520
aggcgggcag	catctgcgac	atcgggtggg	cgttggcgac	cacccgagcc	acgctggacg	17580
accgggccgt	ggtcgtggcc	gcggaacggg	aaggattcct	caccgctctc	gacgcgctgg	17640
ccgaggaccg	gaccgcccc	ggtctgggtc	ggggggcgcc	tggaaacagga	gtgcggtcgg	17700
cattcctgtt	ctccggccag	ggctcacaaa	gactcggcat	ggggcgcgag	ctgtacgaca	17760
cgtccctcgt	gttcgcccag	gcgctggacg	agggtgtgcg	ccagctcgac	gggcacctgg	17820
accggccctt	cctgcgggtg	ctgttcgcgg	cggagggttc	cgacgacgcg	tcgatgctgg	17880
accagaccgc	cttcacccag	gccgcgttgt	tcgcggttca	ggtggcgctg	ttccgcctcg	17940
tctggtcctg	gggcttgcgg	cccgaatttc	tcacgggcga	ttccgtgggc	gaagtgcggc	18000
ccgccatgt	ctcgggcgtg	ctgtcccttc	ccgacccgcg	gacactgggtg	gtcgcccgcg	18060
gtcggctgat	cgaggcggtg	ccctccggcg	gcgcgatggt	ggccttgcaa	gcgggtgagg	18120
aggaagtacg	gctgtccctg	gcgggactgg	aggacgttgt	cggcgctcgcc	gcccctaacc	18180
gccccgcctc	gaccgtgatc	tctggcgacg	aggaggccgt	cctcccggtg	gccgcgact	18240
ggcgcgcgca	gggcccgaag	acgcgtcgcc	tcaaggtag	ccacgccttc	cactcaccct	18300
gtatggaacc	catgttgac	cggttccacg	ccgtgtctaa	aacgccttcc	ttcgccgagc	18360
cggccattcc	cgtgggtctc	aatgtgaccg	gccgtcccgc	cgagcggacc	gaactgttgc	18420
cggcggacta	ctgggttgcg	catgtccggc	atacgggtcg	cttccatgac	ggcatccgcg	18480
cgctggaggc	cgaaggcgct	agcgatttcc	tggagtggg	gcccgcggcg	acactctcgg	18540
cgatggtccg	cgactgcctg	gacaccagcc	gcccgggtgt	cacggcaccg	gttttgcgac	18600
gtgaccgtac	cgaatgtgtc	gccgcgttga	cggcacttgc	cgaagcgcac	gggcacgggg	18660
tgcggctgga	ctaggcgctc	ctcttcggcg	gctcgaccgc	ccggcggttc	gagctgcgca	18720
cgtaccgtt	ccaggcgga	cacttctggc	tggattccgt	cacggcgagc	agtgcacatga	18780
gcacggccgg	actggcgctc	cccgatcatc	cgctgttggg	agccgtgacg	acggtggccg	18840
gcgaggacgg	cctcctcttc	accggcaacc	tgtcggtacg	gacgcaccca	tggctggccg	18900
accacaggat	caccgggttc	gtcctgtctc	ccggcacggc	gttcctggaa	ctggccgtcc	18960
aggccgggga	ccaggccggc	tgcggcgggg	tcgaggacct	gacgctgctg	gctccgctcg	19020
tactgcccga	agagggcagc	gtcagggttc	agatgaagg	gggggagccc	gacgccacgg	19080
gccgcccgc	catcgagggt	tactcctcgg	accagcaggc	ccccggccgg	gaacgctggg	19140
tcctcaacgc	gagcgggatg	cttgcggcg	aaccgggtga	ggccccgcgg	agtctcacca	19200
ccttgccccc	ggaaggcgct	gtccccgttc	cgttggacgc	cttcacgac	cggctggcgg	19260
cacgcggctc	cggctacggc	ccgacatttc	gcggcgtag	cgcccgctgg	tcacgcggtg	19320
acgagatctt	ggccgaagcg	gcgctccctt	cggcccatcg	gcaggatgcc	gcccgcctatg	19380
gactccaccc	cgccctactc	gacgctgccc	tgcacgccat	ggaactccgg	gaaccccgcc	19440
cggccggcga	cggagtccgg	cttccgttcg	ccttgaacgg	cttctccctg	cacgcgtcgg	19500
gtgccgaagc	ggtacggctg	cgcttcgcgc	cgacgggcgc	cgacgctctg	tcggtgacct	19560
tcgccgatgc	catcggtcgc	ccggttgcct	cagcccgttc	gctggccctg	cgggagctct	19620
cgtccgacct	gctgcgccc	gcgtccgtct	cgtacgggga	ctcgtgttgc	cgcaccgctt	19680
ggataccgc	cctcgtcggc	ccggaggcgg	agtccgggcc	ggtgcgaccg	tcggccggct	19740
gggcggtgtc	gggccccgat	ccgctcggcg	cggccaacgc	cctgaacctc	acgggaacct	19800
cctgtctcct	ctatccggac	ctggcggcgc	tgatcggcgc	cgtcgacggc	ggagccgcgg	19860
tgcccaggcg	cgtactcgcg	ccgtacgcgg	cggagccagc	cccggacgcg	ggatctcccg	19920
cggacccgtt	acgggccttc	accggccggg	cgctgcaact	gctgcaatcc	tggctgtcgg	19980
aggaccgggt	ggagcgaagc	cggctgatcg	tgttcacccg	gggggcgggtg	gccgtcggta	20040
cggacgaagg	cgtcaccgac	ctgggtgagtg	cgtcggtccg	gggtctggtc	cgttcggcgc	20100
aggccgagca	ccctggcagg	ttctcccttg	tcgacatcga	cgaccgggag	gagtcctggg	20160
ccgtcttgag	cgcggcggcg	gtatccgatg	agccacaact	cgccctgcgc	tgcggccaga	20220
tgaagggtcc	ccgcctcggc	tccgtcgacg	ttccacgac	cggatgacct	gagatgcccg	20280
acgtttgggg	tgttgacgg	accgtgttga	tacttggcgg	gaccggtgtg	ctgggtgggc	20340
tcgtcgcccc	tcatctggtc	gccgggcattg	gggtccgtcg	tctgttgcct	tgcagcaggc	20400
ggggccctga	tgcgcccggg	gcggtggagc	tggctcgccg	gctcaccgct	ctgggtgcgg	20460
atgtcaccgt	tgcgccttgc	gacgcggccg	accgggatgc	gctggccgcg	ctcttggaca	20520
ccgttccgc	cacgcacctt	ctgactggtg	tcgtgcatac	cgctggtgtc	atcgatgacg	20580
ccactgtcac	caccttcact	cccagcgcga	tcgacggcgt	cctacgcccc	aaggctcgacg	20640
ccgcgctcaa	cctccattcag	ctgacggcgc	atctcggctt	gaccgccttt	gtgctcttct	20700
cctccgcctc	cgggctcttc	ggcgccgcgg	gccagggtaa	ctacgcggcc	gccaacgcct	20760
tcctcgacgc	actggcccaa	caccggcggg	ccaacggcct	caatgcccag	tccttggcgt	20820
ggggactgtg	ggcgggaagg	agcgggatga	ccgggcacct	ggacgcggcc	gacctcgccc	20880

gggtggcccc	ttccggccctc	accgcgatgc	ccaccgggga	cgggctggcg	ctgctcgaca	20940
ccgctcagcg	ggtggacgaa	gccaccctgg	tcacggccgc	gctggacacc	cgggccctgc	21000
atgcccgggc	cgcagacggc	acgctgccgg	cgctgttcca	cgcactcgtg	cccgtaccgc	21060
gccgatccgc	gacctccccg	gcgggccagg	cgcgggggcc	ggatggactc	cgccagcggg	21120
tgtcgggggt	ggtcgagggg	gagcgtcgag	cggcgctgct	ggatttgggt	tgtggctcatg	21180
tcgcgagggg	gctggggcac	gcggaaccga	gcagcatlga	ggagaccggg	cccttcaagg	21240
acaccggctt	cgactcattg	accgctgtgg	agctgcgcaa	tgtgctgcac	ggtgcgaccg	21300
ggttgcggct	gccggccacg	ctggtcttcg	actaccggac	gcctgcagct	ctcaccgatc	21360
acctctacga	cgagcttctg	ggttcccgcg	aggacggcgt	gctcgccccg	atcaccaggg	21420
ccgcgtacga	cgagccgatc	gcgatcgtgg	ggatggcctg	ccgctatccg	ggcgggggtg	21480
agtccccgga	ggacctgtgg	cagctggtcg	ccgacggccg	tgacgccatc	tccgacttcc	21540
ccgccgaccg	gggctggaac	gtcgagagcc	tctaccacc	cgaccccgac	caccccgga	21600
ccagctacac	ccgtgccgga	ggcttcttgc	acgacggcca	ggacttcgac	ccggagtict	21660
tcgggatctc	accgctggag	gcactggcca	ccgaccgcca	gcagcgactg	ctgctggaga	21720
cgacgtggga	ggccttcgaa	cacgcccggg	tcggcccggc	gtcactgcgt	ggcagccgga	21780
ccggcgctct	cgtcggcggt	atgtacaacg	actacgcctc	gcgtatccgg	cacatcccag	21840
agagcgctga	gggcgggtct	accaccaaca	gcgcggggag	tgtggcgctc	ggccgggtct	21900
cgtacacgtt	cggctctggg	ggaccggccg	tcacggtgga	taccgctgtg	tcgtcgtcgc	21960
tgggtggcgt	gcattctggc	gcgagggcgt	tcgcaacgg	tgagtgcact	ctggctctgg	22020
cggcggtgtg	tgcggtgatg	tccactcctg	ccacgtttgt	cgagttcagc	cggcagcggg	22080
ggctggcagc	tgatggggcg	tgcaaagcct	tcggcgacgc	tgccgacggc	accggctggg	22140
gcgaaggcgt	cgggtgtgct	ctggtggagc	gtttgtcggg	cgcgcgccgc	aacgggcac	22200
cggctctggc	ggtcgtttcg	ggcagtgctg	tcaaccagga	cggggccagc	aatggcttga	22260
cggcgcccaa	tggctcttcg	cagcaacggg	tgaaccaaca	ggcgctggcc	aatgcggggg	22320
tggcggggcg	ggatgtcgat	gccgtggagg	cgcacggcac	gggaaccggg	ctggcgacc	22380
cgatcgagcg	gcaagcgttg	atcgccacct	acggacaggc	ccggtcggcg	gaccggccgt	22440
tgtggctggg	ttcgctgaag	tccaacatcg	gtcacacca	ggccgcccgc	ggcgtcgccg	22500
gcgtcatcaa	aatgggtgcag	gcgatgcagc	acgggactct	ggcccccacc	ctgcacatcg	22560
accagcccac	gggcccaggtc	gactgggcta	cgggtgcagt	ggagctgctg	accgaggccg	22620
tgccttggcc	ggacagtgc	cggccccggc	gggtggctgt	ctctctgctc	ggtgtcagcg	22680
gtaccaacgc	ccacgtcatc	atcgaacaca	ccccacacac	cccacacacc	accgcacct	22740
cccaatcctc	ccaatcccc	caggccccgc	agactgtgca	ggcccatcgg	ccggtgccgt	22800
ggctgctgtc	ggcgaagacc	tcgcaggccc	tggccgcgca	ggcccgccgc	ctgtcagctc	22860
acttgcgagc	caaccccgat	ctgcgttcgg	ctgattggcg	gcattccctg	ctaccacgc	22920
ggctgttcca	cgcggagcgc	gccgtcttca	tcggcgttga	ccgggatgag	gctcttgccg	22980
ccctggacgc	actggccgac	ggcacccctg	cccctcacct	cgttcagggc	cttgccgatg	23040
tgagtggcaa	gacgggtgtc	gtcttccccg	gtcagggttc	gcagtgggtg	ggtatggccg	23100
ttgagctgct	ggacggctcg	gaggttttcg	ccgagcata	ggccgcttgc	gccaggggcc	23160
tggaaaccgt	tgtggactgg	tccctggagg	acgtcctacg	ccagacggac	ggtacgtggc	23220
cacttggaacg	cgtcgaagtg	gtccagcccg	tgtgttggcg	ggtcatgggt	tcgtcgcgg	23280
gactgtggca	ggcacatggc	gttgagccctg	ctgcggtgct	gggccaactc	caagggtgaga	23340
tcgctgcggc	ttgcgtggcg	ggagccctga	gtctggaaga	cggagcccg	gttgtcgcg	23400
ttcgagcca	agccatcgcc	gaaaccctcg	caggacacgg	cggaatgctc	tcaatcgccg	23460
ccccggccac	cgacatcgca	cccctgatcg	ccgcctggaa	cgagcgatc	tccatcgcca	23520
cggtaaacgg	accgcattcg	gtggtgttcg	caggagacc	tgacgcgctc	gaggcacttc	23580
gcggcgaaact	ggagaccggt	ggtctccgca	atcgctcgat	cccggctcgac	tacccctcac	23640
acaccctca	cgtcgaggcg	atccgtgaac	ggctcctggc	cgacctggca	gtgatccagc	23700
cacgtgccgc	gagcattccc	gtgctgtcca	ccgtcaccgg	cgcattggctc	gacaccaccg	23760
tgatggacgc	cgagtactgg	taccgcaacc	tacgtcagac	cgtggagttc	gaagcagcca	23820
cccgcactct	cctcgaccag	gaccaccgct	acttcgtcga	gatcagccc	caccccgta	23880
tcaccatcgg	tctacagcag	accatcgagg	aaaccaccgc	tcggcccg	acctctcca	23940
ccctccgacg	caacgaaggc	accctccggc	acctgttcac	ttccctcgcc	caggccacg	24000
cccacggcct	gaccatcgac	tggacccccg	ccctcaccca	caccgagccc	cgcaccaccc	24060
ccctgcccac	ctaccccttc	caacacgaac	gctactggct	ggaggacgga	gctccgaagt	24120
ccggggacgt	ggcttcggcc	ggactcggct	cggcggaaca	tccgctgctg	ggcggcgctg	24180
tgcgctgccc	cgattccggg	ggcttcttgt	tcaccggcca	gttctgctg	cggagtacc	24240
cctggttcgc	cgaccacgcg	gtacacggca	ccgttctgct	gccgggcacc	gcgttcgtgg	24300
aatgcggcgt	ccaggccggt	ggccgtctcg	gtcggggct	gctggaggaa	ctaccctgg	24360
aggcaccgct	gtgtctgccc	gaaaacagct	ccgtccagct	ccaactcgtg	gtgaacggcc	24420
cggacgccc	ggacgactcg	ggcggcagga	ccctcagcgt	gtactcgcg	ccgcaggacc	24480
gtactgcgga	cgcgccctgg	gtcggcgacg	ccaccggagt	ggtccggctc	ggaggcgcg	24540

cggagccgga	gggactgacc	gtgtggccgc	cgaccggagc	ggtcgcggtg	ccggtcgagg	24600
acttctacca	ggtgtcgggt	gaccgtggct	atgactacgg	acctgcgttc	cgtagggtaa	24660
gggccgcgtg	gcgccacggt	gacgtgggtg	atgccgaggg	cgcactggcc	gaggagcagc	24720
agtcggacgc	cgcgtgtttc	cacctccacc	cggccctgct	cgactcggcg	ctgcacggga	24780
tgggactgat	gcccctggcg	agcgcggagc	agaccgggct	gccgttcgcg	tggcgcgggtg	24840
tgacgctgca	tgcggtgggg	gcgtcggccc	ttcgggtgag	tcctaggccc	gccggggccc	24900
acacgggtga	ggtcctactg	gccgatggcg	caggtcggcc	ggtcgcttcg	gccgacgcac	24960
tgggtgtccg	gccgctccga	caggaggaac	tggcgggtctg	gcaggacgcg	taccgcgact	25020
ggctgtaccg	ggtcgcactg	cccgaattgc	cggagggtccc	cctgggtggct	ccggccgggg	25080
catgggcccgt	cctgggcccgg	aacgccggcg	ggatactcgg	caccgatggc	tcggccgggt	25140
tgttggccgg	ggtcccgaic	gacgcctatc	gggacctggc	ggagctgcgc	gaccggacgg	25200
gcccagagcag	cgcgttcccg	gccgtgggtg	tcgcgccgggt	cgccacggga	accggtgccc	25260
cgcgcgacgc	ggtgcgggag	gtgacgtacc	aggtgtctga	catgatccag	tcatggctcg	25320
ccgacgatcg	ttccgcttcg	tcgacccctc	tcctgtgac	cgcgcggcgcg	gtgtccaccg	25380
cgttcgggga	cgcactgggtc	gatctggggc	aggcggcggt	atgggggttg	gtgaggggccg	25440
cgcagtcgga	gaaccgggac	cgttctgtcc	tcctcgacct	cgcaggggagc	gagccggctcg	25500
ggcctctccc	gacggcgggc	ctgctctccg	gggagccgca	actggcggtc	cgggaggggca	25560
aggtgtctgac	cgcggcggtg	gaccgggtgt	cgtccgacgc	gggaacgctg	ctgccgccc	25620
ccggggccgga	cccgtggcga	ctcgacgtca	ccagccgggg	cacgctcgac	aacctcgcg	25680
tcctcgcgcc	gccgcagggtg	tcggcgccgc	tcggcgagg	acagggtccg	gtcgcggtgc	25740
acgcggccgg	cctgaacttc	cgcgatgtgc	tggctcgctct	gggcatgtac	ccgggtgagg	25800
gttcgatggg	cagcgaaggc	gccggcggtg	tgttgagggt	cggggcccggc	gttgagcggc	25860
tggccccggg	cgaccgggtg	atgggcatgc	tcgcggcgcg	cttcttcggg	ccggtcgccg	25920
taaccgacca	cgcatgggtg	accaagcttc	cggacggctg	gtcgttcacc	gaggcgcat	25980
cggtagcgat	cgtcttcttc	accgcgtact	acggactggt	cgacctgggc	ggcctgcgcg	26040
ccggccagtc	gctgtgtgtg	catgcggcga	ccggtgtgtg	gggaatggcg	gctacgcagc	26100
tggccccgga	cctcggcgct	gaggtgttcg	gcacggcgag	ccccggcaag	tgggaggcg	26160
tgcgggggat	gggatgggac	gaggagcaca	tcgcctcgtc	gcgggacctg	gacttcgaga	26220
agaagtcttc	ggccgcgacc	ggtggccgcg	gtgtcgacgt	gggtctgaac	tcgctggccc	26280
gggagttcgt	ggacgcgtcg	ctgcgctgc	tgcgcgcgg	cggctcgattc	gtggagatgg	26340
gcaagaccga	catccgtgac	gccgaggcgg	ttgccgccc	gcatcccggc	gtcgtctacc	26400
gggcttctga	cctgtctggac	gccgcggggc	cggacctat	ccaggagatg	ctggccgagt	26460
tgtctcgctc	cttcgaggcg	ggggtgatcg	agccgctgcc	gctgacgacc	tgggacatcc	26520
ggcgtgcccc	ggaggcgctg	cggcacctga	gccaggcacg	gcacatcggc	aagatggtct	26580
tcaccttgcc	cctcgccccg	gaccggagcg	gtacgttctt	gatcacgggt	gtgcccgag	26640
cgttgggcaa	cctgtctgcc	gcccatctgg	tgaccgagg	tggcatacgg	aacctgctgc	26700
tcgtcagccg	ccggggggccg	gcggcccccg	gcgcggagg	gctggccacc	gagctggccg	26760
ggctgggggg	gacggtgacc	ctggcgccct	gtgacgtggc	cgaccgccag	gccctggccg	26820
ggctgtctgc	cgacatcccc	gcggagcatc	cgtgacggg	tgtgtgtcac	gccgcccgtg	26880
tgttgagcga	cgggatcgtg	gcatccctga	cccgcgaacg	gcttgacgcg	gtctaccgcc	26940
ccaaggttga	cgcgccttgg	aacctgcacg	agctgacca	ggacagcggc	ctggccgcgt	27000
tcgtactgtt	ctcctcggcc	gccgcgacgc	tcggcagcgc	aggccagggc	aactatgcag	27060
cggccaacgc	cttctcgcac	gccttggccc	aattccgcca	ggcccagggc	ctggcggcca	27120
gctccctcgg	ctggggattc	tgggcccaga	gcggtgagat	gaccggtcac	ctgggggcct	27180
ccgaccttgc	acggatggca	cgttcgggca	tcggcgccct	gacggtcgag	caggggcctg	27240
ccctgttcga	ctccgcacgg	tcgggtgtct	gtgcgtcagt	gctgccggta	cggctggaac	27300
tcaccgggcc	cgggtgcgcg	gccgggtcgg	gaacgggtgc	ggcgtgtgat	cgggggctgg	27360
tgcgggcacc	ggcccggcgg	gtggtggaaa	caaccacggg	cgggtgccgtc	acaggcctgc	27420
gccaacggct	ggcgcgcgtg	tcggcgccgg	accgcgaccg	cgccttccaa	gagctgggtg	27480
gctcgcatgc	ggccaccgtg	ctggggcaca	gccgttccgg	atcggtgccc	gcgcagcggg	27540
cgttcaagga	gctcggcttc	gattcgctga	cagccgtcga	gttgcgcaac	cggctcaacg	27600
tggcgaccgg	cctcggcttc	cccgcgactc	tgggtgttga	ccaccggacc	ccgctggcga	27660
tggcggaaca	gctccggaag	gagctgttcg	cggacgagat	cccgggtggcg	ccgcaggttt	27720
tggaggaact	ggaccgtctg	gaggcggcgt	tcggcgtctc	ctccgcccgg	gacctccagc	27780
agtccgggagc	cgcggcacgg	ctgagggcac	tgtgaggcgg	gatcggcacc	gtcactccgg	27840
cgggagggga	cgtcggcgac	ggcctcggcg	tagagctcga	aacagccacc	cacgacgaga	27900
tcctcggcc	tatcgacgag	gaggtagggg	acgtgtgacc	ggtcggctgc	tccccctca	27960
ccctcggccc	tagcagcatg	gatgagatca	cgatgactga	tgagaccgct	tgagaccgct	28020
gtgcccacaa	cagagaccac	cgaggagaag	ctcttctcct	acctgaagaa	ggccacctcc	28080
gaactccagc	agagccggcg	ccgggtggca	gagctggagg	cggcggaggc	ggagcccatc	28140
gcgatcgtgg	gcacggcctg	ccggtaccgg	ggtggagtac	gttccccgga	ggacctgtgg	28200

cggttgggtc	cggaggggca	gcacgcgatc	tccagcttcc	cgacggaccg	cggctgggat	28260
ctcgaagacc	tctacgaccc	ggaccgggac	cggcccgcca	agtcctacgc	ccgggacggc	28320
cgcttctcgc	acgggtccgc	ccagttcgac	gcggcggtct	tcgggatctc	gccacgtgag	28380
gcgctggcca	tggacccgca	gcagaggctg	ctgctcgaga	cgacgtggga	ggtcttcgag	28440
cgcgcgggga	tcgacccgac	atcgctccgt	ggcagccgga	ccggggtgtt	cgccggcatc	28500
agccaccagg	actacgctgc	cggacagcgc	ccgtcggccg	aggctctcga	ggggcacctg	28560
atgaccggca	ccgcggtcag	cgtggtgtcc	gggcgggtcg	cctatgccct	cggcctggaa	28620
gggcccggcca	tgacggtgga	cacggcctgc	tcctcgtcgc	tgggtggcgt	gcacctggcc	28680
gcgcaggcgt	tgcgcaatgg	tgagtgcacg	ctggcggtgg	ccggcggcgt	caccgtcatg	28740
gccacgcggg	gcgccttcac	caggttcagc	cgggagcggg	gcctggcccc	ggacggggcg	28800
tgaaggcct	tcagctcgga	cgccgacggc	accggcttca	gcgaggggtg	gggtgtgctg	28860
ctgggtggagc	gtttgtcgga	cgccgcggcg	aacgggcatc	cgggtgctggc	ggtcgttttcg	28920
ggcagtgctg	tcaaccagga	cggggccagc	aatggtctga	cggcgcccaa	tggctccttcg	28980
cagcaaccggg	tgatccaaca	ggcgttggcc	aatgcggggt	tggcgggggc	ggatgtcgat	29040
gccgtggagg	cgcacggcac	gggaaccggc	ctgggtgacc	cgatcgaggc	gcaggcgttg	29100
atcgcgacgt	atggacaggc	ccggtcggcg	gaccggccgt	tgtggctggg	ttcgctgaag	29160
tccaacatcg	gccacaccca	ggccgcggcg	ggcgtcggcg	gcgtcatcaa	gatgatccag	29220
gccatgggtc	acgggacgct	gccccgtacg	ctgcatgtca	accagccctc	gccccaggtc	29280
gactggggcg	caggcgcggt	ggagctactg	accgaagcca	tgccctggcc	cgagggtgac	29340
cggccccgcc	gggcccgaat	ctctccttc	ggaatcagcg	gtaccaacgc	ccacgtcatc	29400
atcgaacagg	gggccccgcc	acggacagcg	tccgaccccg	gtgaaagtgc	tgctgacgag	29460
cccggcgtag	ggggcggcg	tccgctccct	gccaccacgg	agtcggccac	cgaaccgcag	29520
ccggttccct	ggctgctgtc	cgggcacagc	gcgaccgcgc	tgcgggcgca	ggcggatcgc	29580
tgaagtctgt	acgcggccaa	caacaccggc	atccgtccgg	ccgacatcgg	cttctcgtcg	29640
gtcaccaccc	gggcccgcgt	ggaaaccggc	gctgtcgtcg	tggcagccga	ccatgcgggt	29700
ttcaccgctg	gtctcgacgc	gctggccgag	ggcgggacag	ctcccggagt	ggtgagcggg	29760
acggctcgtc	ccggtgcccc	gagcgcgttc	ctcttctccg	gtcagggtctc	gcagcgggtc	29820
ggcatggggc	gcgagctcca	gcaggcgttc	ccggttttcg	ccgaggcttt	cgaagcagtc	29880
tgcgcccagg	tcgacccgta	cctggagcac	ccacttctcg	atgtcgtact	cgccgcggcg	29940
gacagcgact	tcggcgcgtt	gctccatcag	accgcctaca	cgagccggcg	actgttcgcc	30000
ctcgaagtgg	ccctgttccg	gctggtcgaa	tcctgggggt	tcaggccgga	ttacgttgcc	30060
gggcattcgg	tcggtgagat	cgcggcggcc	catgtggcgg	gggtgttctc	gctggaggat	30120
gcggctcgtc	tgggtgtggc	gcgcggacag	tigatgcagg	cgttgccggc	tgaaggcgcg	30180
atgggtggcg	tccaggtgtc	cgaggacgag	gtcctgccgt	ccctgactcc	ttggctggag	30240
caggaccggg	tggatgtcgc	ggcggtaaac	ggcgcagcat	ccacagtgtt	gtcgggcgat	30300
gaggaggcgg	tccgtggcgt	tgcggagcac	tggcaggcgc	ggggccgcaa	ggttcgtcgg	30360
ctcactgtca	gccatgcctt	ccactcacct	cgtatggacc	cgatgctcga	ccagttccgt	30420
gtggctcgtg	agggtatccg	tttcgcggag	ccggccatcc	cggctcgtctc	cagcgtcacc	30480
ggtcgtcttg	ccgagccggg	gcagttgacc	actgcggact	actgggtgcg	ccacgtccgt	30540
caaacggttc	gcttccacga	cgccctccag	accctccaga	ccgagaatgt	gaccgcgttt	30600
ctggagatcg	gtcccgcagg	gcaactctcg	gcaatgacct	gcgacttcct	gaccgatacc	30660
ggggcccacg	ccgccgtcgc	acccctcctg	cggcgcgaac	gtcccagggc	accagcgcg	30720
ctcaccgcaa	tcgccgggct	gcacaccac	ggcgtctcga	tcgactggcg	cacgtacttc	30780
accagcacca	gcaccagcac	cagcaccagc	accggtaccg	gtaccggtac	ggggcaggcc	30840
actgccgaca	cgcccgctca	gctgccccag	tacgcttcc	agcaccagtc	cttctggctc	30900
ggccccacgg	cccctgtcgg	cgacgtcagc	accgcgggc	tcacctcgcc	cgaccacccc	30960
ctgctcagcg	cagccaccac	caccgctgtc	gacggcagcc	tcctgtctac	cggcaggctg	31020
tcgcagcggt	cgcccgctg	gatcggcgac	caccgcacgc	gcgggtgtgt	cctgtctgcca	31080
ggcaccgctc	tcgtggaact	cgtcgtacgc	gccggggacc	aggccggttg	cagccgcac	31140
gacgaactca	tcatgctcac	gccgctgacg	ctgcccagac	atggtgccgt	gcggatccag	31200
gtcggcgtcg	gcggcccggc	ccacgacggc	cgccgcccgg	tgcacatcca	ctccagcacc	31260
tcggacacga	ccggcgacga	acagtggacc	ctcaacgcca	gcggtctgct	caccgtcgag	31320
atgaccgatc	cgcccggcga	tctacccccc	tggccggccg	agcacgccac	ccgcataaccg	31380
ctcgacggcc	tctacgagcg	gctcggcgaa	agcggctacg	gatacggccc	ggtcttccag	31440
ggcctgcgcg	ctgcttgga	actcggcgac	gacacctacg	ccgaggtcga	gatccccgcc	31500
ggcgaccaga	ccgacaccga	ccgctacgaa	ctccacccc	cgctcctcga	cgccgcgctg	31560
cacgcgtcct	ccctccaggg	cgacgaggcc	ggggccgggc	agctgctggc	gttcgcttgg	31620
accggggtgt	cgctgtacgc	ggccggcgcc	tcggccctgc	tcgtcaagg	gtcccgtacc	31680
gttccggaca	ccatggcgct	gctcgtggcc	gacaccgagg	gccacccgg	cgccaccgtc	31740
gactcactga	ctgtcggccc	gatggccatc	gaccagaccg	cccggagcac	cagccaccct	31800
gacgcgctgt	tcaccgtggg	gctggagtgg	gcccagcccc	gggagggcaa	ccggaccatc	31860

cccctgtccg	actgcgccat	gctggctccg	gacgaaccgg	acctcacctc	cgccccggcc	31920
tggccgggt	cciccgcgca	gcggtacgcc	ggcctcgcg	cgctcgctga	gatctgcgga	31980
acggacgggc	cggtacctgc	ctgggtactg	gcgccccttc	tccccggcga	tgccgcgccc	32040
gcccacaccg	ccgcccgcgac	gcacgcgacg	acgcgcgcgc	ccgcccgtct	catcaagggc	32100
tggctgggcg	acgaccgttt	caccgactcg	cgctcgtgtc	tcgtcaccgc	tggcgcggtg	32160
gccaccagcg	gcccgggacga	actgcacgac	ctggaacact	ccacggctcg	gggtctggtc	32220
cggtcggccc	agaccgagaa	ccccggcagg	ttcgcgctgc	tcgatctcga	cgaccgggac	32280
accgtcaccg	aactgccgga	agccatcctg	gccgatcagg	cacagctggt	cctgcgggac	32340
ggcgcggttg	gaaacctccg	gctggccaag	ggcgctgcga	tacaggatcc	cgaccgggt	32400
tgggtgttg	acggtaccgt	gttgatcact	ggcgggaccg	gtgtgctggg	tgggtcgtc	32460
gcccgtatc	tggctgcggg	gcatggggtc	cgctcgtctg	tgctctgcag	caggcggggc	32520
cctgatgcgc	gggttgcggg	ggagctggtc	gccgagctca	ccgctctggg	tgcggatgtc	32580
accgttgcgc	cctgcgacgc	ggctgaccgg	gatgcgctgc	ccgctctctt	ggacaccgtt	32640
cccgccacgc	acccctctgac	tgggtctgtg	cataccgttg	gtgtcatcga	tgacgccact	32700
gtcaccaccc	tcacttccga	gcgcatcgac	gggttcttac	gccccaaagt	cgacgccgcg	32760
ctcaaccctc	atcagctgac	ggcgcatctc	ggcttgacc	gctttgtgct	cttctctctc	32820
gcccgggggc	cttctggcgg	cgcgggccag	ggtaactacg	cgcccgccaa	cgccctctct	32880
gacgcactgg	cgagctgcgc	gaagcggcag	ggactgccgg	gcgtgtcgt	ggcctggggg	32940
gcttgggttc	aggacggcgg	aatgaccgca	acgctggacg	cgggcgacgt	cgagcggaig	33000
gcgcgcggcg	gtgtgctgcc	gctcagccac	gagcagggcc	tgaacctgtt	cgacctggca	33060
gtggcagggt	ccgagccgct	ggtggcaccg	atgcggctgg	acaccaccgc	gctgcgcgag	33120
tccggtgcc	ccgtgccgga	gatgtcgcgc	gggttgggtc	gtgagcggtc	acgcccgccg	33180
gtcggaccct	cgcacacgac	gtccgccggc	atggcgctgg	aacaacgggt	gtcgggggtg	33240
gtcagggggg	agcgtcgagc	ggcgctgctg	gatttgggtg	gtggctatgt	cgcgagggtg	33300
ctggggcacg	cggaccggag	cagcatgag	gagaccggcg	ccttcaagga	caccggcttc	33360
gactcattga	ccgctgtgga	gctgcgcaat	gtgctgcacg	gtgcgaccgg	gttgcggctg	33420
ccggccacgc	tggcttctga	ctaccggacg	cctgcagctc	tcaccgatca	cctctacgac	33480
gagcttctgg	gttcccgcca	ggacgccgtg	ctcgccccga	tcaccagggc	cgcttacgac	33540
gagccgatcg	ccatcgtagc	gatgtcctgc	cggtaccggg	gcggtgtctg	cactccggag	33600
gacctgtggc	ggctgggtgg	cgaggggccg	gacacgatca	cggacttccc	ggacgaccgc	33660
ggctgggata	tcgacgccct	gtatgacccc	gacccggggc	accccgccac	ctcctacacc	33720
cgccggggcg	gcttccctgt	cgacgcggcg	ggtttcgatc	cggcgttctt	ccggaictcc	33780
cccccgaggg	cgctggccat	ggaccggcag	cagcggtctg	tgctcgaaat	gacgtgggag	33840
atgttcgaac	ggcgctcat	cgacccaaca	acgttgaagg	gcagccaggc	cgggggtgtc	33900
atcgccaccg	ccggccccgg	ctacggcgcg	cgcatcgccc	acgagtcgca	ggcgctcgag	33960
ggccagcagc	tgttcggcgg	ctcgggccgc	gtgacctcag	gcccggatct	gtacacgttc	34020
ggccttggaag	ggccggcgat	gacgggtggc	accatgtgct	cgctcctcgt	ggttggccctg	34080
caccttgccg	tccagtccct	gcgcaacggc	gagtcctcga	tggcgctcgc	cgccgggggtc	34140
acgggtgatgt	cccgccgggc	cgcgttcacc	gagttcagcc	ggcagcgggg	gctgtcccc	34200
gacggggcgt	gcaagtctgt	cgccgacgcg	gcccagggca	ccggctgggg	cgagggcgcc	34260
ggcggtctcc	tcctcgagcg	gctctccgac	gcccgtcgca	acggccaccc	ggtgttggcc	34320
gtcatccgcg	gcagcgccgt	caaccaggac	ggcgccagca	acggcctcac	ggcaccacaac	34380
ggccccctcg	agcaacgcgt	catccggccag	gcccctggcg	acgcgtccct	gtcgccggcc	34440
gacgtcgacg	ccgtcgaggc	ccacggcacc	gggaccccc	tggcgagacc	gatcgaggcg	34500
caggccctga	tcgccacct	cggacaggac	cgccggcgcg	accggccgct	gcggctgggc	34560
tcggtgaagt	ccaacatcg	ccacgcgcag	gcccagcccg	cagtcggcg	cgctcatcaag	34620
atggtccagg	cgatccggca	aggcctctct	ccgaagacct	tgcacgtgga	gcagccctcc	34680
cgccacgtcg	actgttccgc	cggtctgggt	gagctgtctc	ccgaggcgat	gcccgtggccg	34740
gagaccgacc	aaccccgggc	ggccgggtgt	tcggcgttcg	gcggcgagcg	caccaacgcc	34800
cacatgatca	tcgagcaggc	gcccgcgcgc	gacgaggagc	acaccgacgg	cacgagcagg	34860
accagcgccg	agagcggcgc	cgaacaggcc	aggccgctgc	cgatggtgcc	ctggctgtgt	34920
tcggcggaaga	cctcgagggc	cctggccgcg	caggcccgcc	gcctgtcagc	tcacttgcga	34980
gccaaccccg	atctgcgttc	ggctgatgtg	gcgcattccc	tgctcaccac	gcggctgtgt	35040
cacgccgagc	gcgcccgtct	catcgccggg	gaccgggatg	aggctcttgc	cgccctggac	35100
gcactggccg	acggcacccc	tggccctcac	ctcgctcagg	gccttggccg	tgtgagtggc	35160
aagacgggtg	tcgtcttccc	cggctcagggt	tcgcagtggt	tgggtatggc	cgctgagctg	35220
ctggacggct	cggaggtttt	cgccgagcat	atggccggct	gcgccagggc	cctggaaccg	35280
tttgtggact	ggttccaggc	ggacgttcta	cgccgagacg	acggtagctg	gccactggaa	35340
cgcgctgaag	tggctcagcg	cgctgtgttg	cggttcatgg	ttctcgctcg	gggactgttg	35400
caggcacatg	gcgttgagcc	tgctcgcggt	ctggggccact	cccaagggtg	gatcgctgcg	35460
gcttgcgtgg	cgggagccct	gagcttggaa	gacggagccc	gcgttgtcgc	gcttgcgagc	35520

caagccatcg	ccgaaaccct	cgcaggacac	ggcgggaatgc	tctcaatcgc	cgcccccgcc	35580
accgacatcg	cacccctgat	cgcccgctgg	aacgagcgga	tctccatcgc	cacggtcaac	35640
ggaccgcatt	cggttggtgg	cgcaggagac	cctgacgcgc	tcgaggcact	ccgcgggcga	35700
ctggagaccc	gtggtctccg	caatcgctgc	atcccggtcg	actacgcctc	acacaccctt	35760
cacgtcgagg	cgatccgtga	acggctcctg	gccgacctgg	cagtgatcca	gccacgtgcc	35820
gcgagcattc	ccgtgctgtc	caccgtcacc	ggcgcatggc	tcgacaccac	cgatgatggc	35880
gccgagtact	ggtaccgcaa	cctacgtcag	accgtggagt	tcgaagcagc	caccgcgact	35940
ctcctcgacc	aggaccaccg	ctacttcgtc	gagatcagcc	cgacccccgt	actctcgggc	36000
atggttcgcg	actgccttga	caccagccgc	ccggttggtca	gggcacccac	cctccgacgt	36060
gaccgtaccg	atgccactgc	cgcgttgacg	gcactggccg	aagcgcacgg	gcacgggggtg	36120
ccggtcgact	gggcgtcgct	cttcgccggc	tcgaccgccc	gggcggtcca	cctgccgacg	36180
taccccttcc	agcggcaaca	ctactggctg	gattccggta	cgggcagcag	tgacatgagc	36240
acggccggag	tggcgttccc	cgatcatccg	ctgttgggag	ccgtgacgac	ggtggccggc	36300
gaggacggcc	acctcttcac	cggccggctg	tcggtacgga	cgaccccatg	gctggccgac	36360
caccagatca	ccggttcggt	cctgttgccg	ggcaccgcct	tcgtcgaact	ggccgtccgg	36420
gccggggacc	aggccggctg	cgggcgggtc	gaggagctga	cgctgctggc	tccgctcgta	36480
ctgcccgaag	aggcgagcgt	cagggtccag	atgaagggtg	gggagcccga	cgccacgggc	36540
cgccgcacca	tcgaggtgta	ctcctcggac	cagcaggccc	ccggccggga	acgctgggtc	36600
ctcaacgcga	gcgggatgct	tgcggcgcaa	ccggtggagg	ccccgccgag	tctcaccacc	36660
tggcccccg	aaggcgctgt	ccccgttccg	ctggacggct	tccacgaccg	gctggcgcca	36720
cgcggcttcg	gctacgggtc	gacattccgc	gggctgagcg	ccgcgtggtc	acgcgggtgac	36780
gagatcttcg	ccgaagcggc	gctccccctg	ggccatcggc	aggatgccgc	ccggttcgga	36840
ctccaccg	cgctactcga	cgttgccctg	cagccatgg	aactccggga	accccgcccg	36900
gccggcgacg	gagtcgggtc	tccgttcgct	tgaacggct	tctccctgca	cgcgtcgggt	36960
gccgaagcgg	tcaggctcgc	cctcgcgcgc	acggcgcccg	acgctctgtc	ggtgaccttc	37020
gccgatgcc	tcggtcgcgc	ggttgccctc	gcccgcctgc	tggccctcgc	ggagctctcg	37080
tccgacctgc	tgcgcccggc	gtccgtctcg	tacggggact	cgctgttccg	caccgcttgg	37140
ataccgccc	tcgtcggccc	ggaggcggag	tccgggccc	ggcgaccgtc	cgccggcttg	37200
gcggtgcttg	gccccgatcc	gctcggcgcg	gccaacgccc	tgaacctcac	gggaacctcc	37260
tgtctctgtc	atccggacct	ggcggcgctg	atcgcgccg	tcgacggcgg	agccgcgggtg	37320
cccgaaggcc	tactcgcgcc	gtacgcggcg	gagccagccc	cggacgcggg	atctcccgcg	37380
gacgccgtac	gggcctcgac	cggccggggc	ctgcaactgc	tgcaatcctg	gctgtccgag	37440
gaccggttgg	agcgaagccg	gctgatctgt	ctcaccggg	ggcggttggc	cgtcggtagc	37500
gacgaaggcc	tcaccgacct	ggtgagtgcg	tcggtccgg	gtctggtccg	tccggcgacg	37560
gcccagacc	tggcgagggt	ctccctgggt	gacatcgag	accgggagga	gtcctggggc	37620
gtcctgagcg	cggcgggcgt	atccggtag	ccgcaggctg	ccctgcgctg	cggccagatg	37680
aagggtgccc	gcctcggctc	cgtcgacgtt	cccacgaccg	gtatgcctga	gatgcccgac	37740
gtttgggggt	ttagcgggtac	cgtgttgatc	actggcggg	ccggtgtgct	gggtgggctc	37800
gtcggccgtc	atctggtcgc	cgggcatggg	gtccgtcggt	tgttgcctcg	cagcaggcgg	37860
ggccctgatg	cggcggggtg	ggtggagctg	gtggccgagc	tcaccgctct	gggtgcggat	37920
gtcaccgttg	ccgcctgtga	tgcggccgac	cgggatgccc	tggccgcgct	cttggacacc	37980
gttcccggca	cgcaccctct	gactgggtgt	gtgcataacc	ctgggtgtcat	cgatgacgcc	38040
actgtcacca	ccctcactcc	cgagcgcatc	gacgcggctc	tacgccccaa	ggtcgacgcc	38100
gcgctcaacc	tccatcagct	gacggcgcat	ctcggtctga	cccgttttgt	gctcttctct	38160
tggccggccg	ggctcttccg	cggcgccggg	cagggcaact	acgcggcggc	caacgccttc	38220
ctcgacgcac	tggcccaaca	ccgcggggcc	aacggccctc	atgccagtc	cctggcgttg	38280
ggactgtggg	cgggaagccag	cgggatgacc	gggcacctgg	acgcggccga	cctcgcccgg	38340
atggggcgtt	ccggcctcac	cgcgatgccc	accggggacg	ggctggcgct	gctcgacacc	38400
gcccagcggg	tggacgaagc	caccctgggtc	acggccgcgc	tggacacccg	ggccctgcat	38460
gcccggggcc	cagacggcac	gctgccggcg	ctgttccacg	cactcgtgcc	cgtaccgcgc	38520
cgatccgcga	cctccccggc	ggcccaggcc	gcggggccgg	atggactccg	ccagcgggtg	38580
tgggggcttg	tcgtggggga	gcgccgagcg	gccttgcctg	atttgggtgtg	tggatcatgtc	38640
gcgaggggtg	tggggcacgc	ggacccgagc	agcattagag	agaacaaggg	cttcaaggac	38700
accggcttcg	actccttgag	cgcgggtggg	ttccgcaacc	ggctgcacgg	tgcgaccggg	38760
ttagggctgc	cggccacgct	ggtcttcgac	tacccgacgc	ctgcagctct	caccgatcac	38820
ctctacgacg	agcttctggg	ttcccgcgag	gacggcgtgc	tcgccccgat	caccagggcc	38880
gcgtacgacc	cgttggactt	cgactacccg	acgcttgcag	ctctcaccga	tcacctctac	38940
gacgagcttc	tgggttcccg	cgaggacgcc	tgcctgcgcc	cgatcaccag	ggccgcgtac	39000
gacgagccga	tcgcatcgt	ggggatggcc	tgcgcctatc	cggcggggtg	ggagtccccg	39060
gaggacctgt	ggcagctggg	cgccgacggc	cgtgacgcca	tctccgactt	ccccgccgac	39120
cggggcttga	acgtcgagag	cctctaccac	cccgaacccg	accaccccg	caccagctac	39180

acccgtgccg	gaggcttcct	gcacgacgcg	gcggaacttcg	acccggagtt	cttcgggatac	39240
tcaccgcgtg	aggcactggc	caccgacccc	cagcagcgac	tgctgctgga	aaccagctgg	39300
gaagccatgg	aacgggcggg	aatcaacccc	tccaccctga	agggcacccc	caccggcgctc	39360
ttcctcggcg	tcatgtacaa	cgactacggc	actgccatgc	agcaggcggc	agaggtcttc	39420
gagggccata	tggccagcgg	tagcgcgggg	agtgtggcgt	cgggcccgggt	ctcgtacacg	39480
ttcggctcgg	agggaccggc	cgtcacggtg	gataccgcgt	gttcgtcgtc	gctgggtggcg	39540
ttgcatctgg	ccgcgcaggc	gttgcgcaac	ggtagtgca	ctctggctct	ggcggcggt	39600
gttgccgtga	tgtccactcc	tgccacgttt	gtcgagttca	gccggcagcg	ggggctggca	39660
gctgatgggc	ggtgcaaagc	cttcgcggac	gctgccgacg	gcaccggctg	gggcgaaggc	39720
gtcgggtgtg	tgctgggtga	gcgtttgtcg	gacgcgcgcc	gcaacgggca	tccggtgctg	39780
gcggctggtt	cgggcagtg	tgtaaccag	gacggggcca	gcaatggctt	gacggcgccc	39840
aatggtcctt	cgcagcaacg	ggtgatccaa	caggcgctgg	ccaatgcggg	gttggcgggg	39900
gcggatgtcg	atgccgtgga	ggcgcacggc	acgggaaccc	ggctgggcga	cccgatcgag	39960
gcgcaagcgt	tgatcgccac	ctacggacag	gcccggctcg	cggaccggcc	gttgtggctg	40020
ggttcgctga	agtcacaacat	cggtcacacc	caggcccgcc	cggcgctcgc	cggcgctcatc	40080
aaaatggtgc	aggcgatgca	gcacgggact	ctgccggcca	ccctgcacat	cgaccagccc	40140
acgggcccagg	tgcactgggc	tacgggtgca	gtggagctgc	tgaccgaggc	cgtgccctgg	40200
ccggacagtg	accggccccg	ccgggtggct	gtctctctct	tcgggtgtag	cggtaccaac	40260
gcccacgtca	tcatcgaaca	cacccacac	acccacaca	ccaccgcac	ctgcccacac	40320
ctcccaatcc	ccccaggccc	cgcagactgt	gcaggcccat	cggccggctg	gtggctgctg	40380
tcggcgaaga	cctcgcagcc	cctggcccg	caggcccgcc	gcctgtcagc	tcacttgcca	40440
gccaaccccc	atctgcgttc	ggctgatgtg	gcgcattccc	tgctcaccac	gcggtctgtc	40500
cacgccgagc	gcgccgtctt	catcgccgg	gaccgggatg	aggctcttgc	cgccctggac	40560
gcactggccg	acggcacccc	tgccctcac	ctcgttcagg	gccttgccga	tgtgagtggc	40620
aagacgggtg	tcgtcttccc	cggtcagggt	tcgcagtggg	tgggtatggc	cgttgagctg	40680
ctggacggct	cggaggtttt	cggcgagcat	atggccgcct	gcgccagggc	cctggaaccg	40740
tttgtggact	ggtccctgga	ggacgtccta	cgccagacgg	acggtacgtg	gccactggaa	40800
cgcgctgaag	tggctcagcc	cgtgctgtgg	gcggctatgg	tctcgctcgc	gggactgtgg	40860
caggcacatg	gcgttgagcc	tgctgcggtg	ctgggccact	cccaagggtga	gatcgctgcg	40920
gcttcgctgg	cgggagccct	gagtctggaa	gacggagccc	gcgttgtcgc	gcttcgcagc	40980
caagccatcg	ccgaaaccc	cgcaggacac	ggcgggaatg	tctcaatcgc	cgcccccgcc	41040
accgacatcg	cacccctgat	cgcccgctgg	aacgagcgga	tctccatcgc	cacggtaaac	41100
ggaccgcatt	cgggtggtgt	cgcaggagac	cctgacgcgc	tcgaggcact	ccgcggcgaa	41160
ctggagaccc	gtggtctccg	caatcgtcgc	atcccggtcg	actacgcctc	acacacccct	41220
cacgtcgagg	cgtatccgtg	acggctcctg	gcccagctgg	cagtgatcca	gccacgtggc	41280
gcgagcattc	ccgttctgtc	caccgtcacc	ggcgcatggc	tcgacaccac	cgtgatggac	41340
gccgagtact	ggtaccgcaa	cctacgtcag	accgtggagt	tcgaagcagc	caccgcact	41400
ctcctcgacc	aggaccaccg	ctacttcgtc	gagatcagcc	cgcaccccg	actcaccatc	41460
ggtctacagc	agaccatcga	ggaaaccacc	gctccggccc	ggaccctctc	caccctccga	41520
cgcaacgaag	gcaccctccg	gcacctgttc	acttccctcg	cccaggccca	cgccacggc	41580
ctgaccatcg	actggacccc	cgccttcacc	cacaccgagc	cccgcaccac	ccccctgccc	41640
acctacccct	tccaacacga	acgctactgg	ctggacacgg	cggagccggc	tgttgggcag	41700
ggagccggca	ccgacaccgt	cgagagcggt	ttttgggacg	ccgtcgaggg	cgaggagtgg	41760
cagacgttgg	ccgacacgct	cggcgttacc	gccgacgcgc	cgttcgactc	cgtgatgtcc	41820
gcccctgctg	cctggcggtc	ccgacagcgt	gagcagtcct	tgggtggacgg	ctggcggttac	41880
gggatcgagt	ggaagccgtt	cgcgcggccc	gtgtcggaac	cggattccgt	gtcgggcacc	41940
tgttgggtgg	tcgttccggc	ccatgccggc	gacgcggacc	gggagagggc	gcaagccgtg	42000
cggggcacgc	tggagtccct	cggccgtcgc	cggacgatcc	tggctcgcggt	ggaccgggcc	42060
gccgacgacc	gggggtcgct	cgaactgaaa	ctcaggggacg	ccgcgaccga	ggcgggtccg	42120
ccggccgggg	tgctgtccct	gctggccacc	gacgaacgtc	ccctccccgg	gcatgatgtg	42180
gtgcccgggg	ggctggcagc	caacctggct	ctcgtccagg	cactgggcga	cgcgcagatc	42240
gatgccccgc	tctgggtggg	cacctgcggg	gcggtctccg	ccggccggctc	cgaccggctg	42300
gcgaaccccc	ggcagccggc	ggtctggggg	ctcggacggg	tggctgcctt	ggagcaccgg	42360
gaacgctggg	gcggcttgat	cgatctgccc	gtggtcctcg	acccgcgcgc	tgttgaacgg	42420
ctgggtgacag	tacttgccgc	gtcggggcag	gaggaccagc	tcgccgtacg	ggcgtcgggg	42480
gtcctcgtgc	gcaggctcgt	gcgggtaccc	gcacgccaag	tgcgggacgg	cgtgcagtgg	42540
aagcccaggg	ggacggctct	ggtgaccggt	gggaccggag	cgttggcgcc	ggaggtcgcg	42600
cgttggctgc	ctcatggcgg	cgccgaacac	ctggtgctga	ccagccgtcg	cggcggtcgc	42660
gcgcccgggt	cggccgagct	gacggacgag	ctgcttggcc	tcgggacgga	agtgcactgc	42720
gccgcctgtg	acatggcaga	ccgggacgcg	gtcgcgcgcg	tgctcgccga	gcacgcgcgc	42780
agctcgggtg	tgcacaccgc	cggcgtcctc	gacgacgggt	tactggacag	ccttgaccgc	42840



ggcgggctgg	agtcgggttct	gctgccgaag	gtggccgccc	ctcgccacct	gcacgagttg	42900
acgaaggacg	cgaacgtgtc	ggcattcgtg	tigtctctgt	ccgccgcagg	cgtgctcggc	42960
agcgaggccg	agggaacta	cgcagccgcc	aacgcctacc	tggacgccct	ggccgaacag	43020
cgcaggcccg	atggactggt	cgccattcgc	atcgccctgg	gcgcgtggga	cggcgggtgg	43080
ctggccgtgg	gcgacagcgt	ggtcgaggaa	cggctgcgcc	acggaggagt	gttccccatg	43140
cgcccgacgc	tggcgatcac	ggcgctccag	cagacgttgg	accgggcgga	gaccgcgggtg	43200
gtcatcgctg	acgttgactg	gccgcgctac	ctcaccgcgg	tcacaccgcg	cccatggctg	43260
gcggacctgc	cggaggctcg	ccaggccctt	aacgccgacg	acgcggctgg	tgcccccttg	43320
ggcacagccg	ggcagggctc	gtccccgctg	gccgagcgct	tctccgggcg	cccggcaccg	43380
gagcagcggc	gactgggtgt	cgacctggct	cgtacgaacg	tggcggcggt	gctcggccac	43440
gccgggtcgg	agtcgatcga	gtccggccgg	gccttcggcg	agctgggctt	cgactctctg	43500
accgccgtcg	agctgcgcaa	caggctggct	gcggccaccg	ggctgcggct	gcccaccacc	43560
ctgggtgttcg	actaccggag	cgtgcgctg	ctcgccgata	acctgtacgc	gcaggcgatc	43620
ggctcggacg	aggggcccg	ggcggatctg	tccctcggcg	ccgatccggc	ggccggaccg	43680
gacgacgagc	ccatcgccat	cgtctcgatg	agctgccgtt	tccccggcgg	tgtctcctcc	43740
ccggaggagc	tgtggcagct	gctgctggcc	ggtgaggaca	cgattaccgg	gttcccggac	43800
gaccgggact	gggatgtcga	cgccctgtac	gaccgggacc	cggaccaccg	ggggaccacg	43860
tattcccgcga	gcggcgcggt	cctgtccgac	gcggccgggt	tcgacgcgac	gctgttcggg	43920
atctcgccgc	gtgaggcgct	ggccatggac	ccgcagcagc	ggctgctgct	ggagacggca	43980
tgggaggtgt	tcgagcgggc	gggcatcgat	cccacctcgg	tacgtggcag	ccgggcccgg	44040
gttttcgtcg	ggaccaacgg	ccaggactac	gcccgccatg	tgccccagga	accgatcggc	44100
gtggaggggt	atctgctggc	gggcaatgcg	gccagcgta	tctccggccg	tctgtcgtac	44160
acgtttggct	tggagggggc	ggccgtcacg	gtggacaccg	cgtgttcgtc	ctcgctggtc	44220
gcccctgcacc	tcgccgtcca	ggccttgcgc	aacggcgaa	gctccatagc	cctggcggga	44280
ggcgtgtcgg	tgatgtccac	cccggcggcg	ttcgtggaa	tcagccggca	gcgggggctg	44340
gcggctgacg	ggcgttgcaa	ggcgttcgcg	gacgcggcgg	acggcaccgg	ctggggcgag	44400
ggggttggcg	tgtcctcgtg	ggagcgctcg	tccgacgcgc	gccgcaacgg	tcaccgggtg	44460
ctggccgtcg	tacgcggcag	cgccgttaac	caggacggcg	ccagcaacgg	cctcacggcg	44520
cccaacggac	cctcgagca	acgcgtcatc	cgccaggcac	tcgttgacgc	cgcgctgacc	44580
ggtagcgaca	tcgacgccgt	cgaagccac	ggcaccggga	cccggctggg	tgaccggatc	44640
gaggcgacgg	ccctgatcgc	cacctacggt	caggaccgcc	cggcgaaccg	gccccgtgtg	44700
ctgggctcgg	tcaaatccaa	catcgcacac	acgcaggccg	ccgcggcgct	cgccggcgct	44760
atcaagatgg	tccaggcgat	ccgccatggc	gtactttcca	agaccctgca	cgtggaccgg	44820
ccgaccagcc	acgtcgactg	ggaggcaggc	gcgttggagt	tgttgaccga	ggccatgccc	44880
tggccggaga	ccgaccggcc	gcgtcggccc	ggcatctctt	ccttcggcgt	cagcggcacc	44940
aacgcacaca	ccatcggtga	gcaggcacct	gcggcggaa	acgagccgga	aacggggcca	45000
cccggcgatg	ctccgcccac	ggttggtgcc	tgggtgctct	ccgctgccac	cgaggacgcg	45060
ctgcgagagc	aggccgcacg	cctcgccacg	tacctcgacg	agcgccccga	gccaagcccg	45120
gccgacatcg	ggtcctccct	ggtcaccacg	cgtgcagccc	ttagaccaccg	ggcgggtggtg	45180
ctcggtgagg	accgcgacgc	tctcgggccc	gggctgggtc	tgttggcgaa	cgggaagtcc	45240
ggtcccgcctg	tgttccgtgg	cctcgccagg	cccggacaga	agggtggcgtt	cctgttcacc	45300
gggcaggggca	gccagcgact	gggcatgggc	agggagctcc	atcgccacct	gcccgtgttc	45360
cggcagttct	tcgacgaggc	gtgcgcggcg	ctcgacgcac	acctgccggt	accgatagcg	45420
gccgcgctgt	tcgcgcaggc	ggatggggcg	gatctggggc	tgatcgatgg	gacggaattc	45480
gcgcagccgg	cgttgttcgc	gctggagggtg	gcgttgtgcc	ggacgttggg	gttctgcgggt	45540
gtcaggccgg	tttacgttgc	cgggcattcg	gtcgggtgaga	tcgcggcggc	ccatgtggcg	45600
ggggtgttct	cgctggagga	tgcggctcgt	ctgggtgggtg	cgcgcggaca	gttgatgcag	45660
gcgttgcggg	ccgggtggtg	gatggtcgcg	ctccaggtgt	ccgaagacga	cctcctgcca	45720
tccttgactc	cttggcttga	gcaggaccgg	ctgggtatcg	cggcgggtcaa	cggcgacgca	45780
tccacagtgg	tgtcgggcga	tgaggaggcg	gtccttggcg	ttagccgagca	ctggcaggcg	45840
cggggccgca	aggttctgtg	gctcactgtc	agccatgcct	tccactcacc	tcgatggac	45900
ccgatgctcg	accagttccg	tgtggctcgtg	gagggtatcc	gtttcgcgga	gcccggccatc	45960
ccggtcgtct	ccagcgtcac	cggctcgtctt	gccgagcccg	ggcagttgac	cactgcggac	46020
tactgggtgc	gccacgtccg	tcaaacggtc	cgttccacg	acgcccctca	gaccttccag	46080
accgagaatg	tgaccgcgtt	tctggagatc	ggtcccgcag	ggcaactctc	ggcaatggcc	46140
caggagacgc	tcaccgcccc	ggtccatacc	atccccacc	tccgaaagaa	ccggtctgag	46200
accaccggct	tgtcaccgcg	actggcgcaa	ctccacacca	ccggcaccgt	ccccgactgg	46260
accgcttacc	tcaaccacca	ccccacaccc	tccacacccg	tgccaccta	cccccttcaa	46320
caccaccact	actggatgca	cggcggttacc	caggccaccg	atgtcagctc	cgccggcctg	46380
tcaggagcca	accacccgct	gctggggggc	gcggtcccgc	tggccgggtg	ggaggggccac	46440
ctgttcaccg	gccggctgtc	ggtgcggacc	caccgctggc	tggccgacca	ccaggctcggc	46500



agcaccgtcg	tggtgcccgg	cactgccttc	gtcgaactgg	cggtaggggc	cggtagaccag	46560
gtcgggtgag	gccacgtgga	ggagctgacg	ctggaagcgc	cgctcgtgct	gcccagagagc	46620
ggcgccgtac	agatacagct	ccggctgccc	cgggcggacg	aatccggacg	gcgtgaactc	46680
gtcgtgtacg	ggcggtctgc	gacggaccgt	gaggacctgt	ggtccgagga	ggaatggacc	46740
cggcacgcca	gcggtgtcgt	cgctgcagca	gcgcccctcg	cccccgagcc	cgccaactg	46800
accgtatggc	ccccggaagg	cggcaccgag	ctcatcgtga	aggacctcta	cgaacggatc	46860
gccggcacca	gcttcggcta	cgggtccggc	ttccaagggc	tgcgcgccgc	ctggcggctg	46920
gacgacggcg	tggttcggga	ggctcgtgtg	ccacaggatc	agtacgccgt	cgcgagccgg	46980
ttcggactcc	acccggcgct	gctcgacgcc	gcccctccacg	gggtcgcgct	ggggcagccg	47040
gcggctgaca	ccgcccagcc	gcacaccgac	cggatgccct	tcctctggag	cggcgttacc	47100
ctctacggcg	ccggtgccac	cgcactgccc	gtgcggttgg	acatcgcttc	gcccaggagc	47160
gtgtcgtgct	tcgtcggcca	tggctcgggg	gctccgggtg	ccgcggtgaa	ctcgtgaag	47220
ctgcgcccgg	tcgcggccga	cctggccagt	gcccgtgtcg	ccgactcgct	gttccggctg	47280
gagtggctga	aggcggtcga	cgacgagccc	ggccggggcc	aaccggggca	atgggcccctg	47340
atcggaacgc	cgcccgggtc	cgacttcacg	ccggcgagg	acggcgctcat	catcggaagc	47400
taccgggaca	tggccgctgt	gaccgacggc	ctcgacaagg	gagtcgcccgt	cccgcagcgg	47460
gtgttgtgtg	ccgccccgtc	ggaggaggag	caggaccagg	cgcacgatct	cgcgagcgcg	47520
gtggacaagg	ccacgaacgc	gctgctcgca	gtgctccagc	agtggctgtc	cgacgaccgg	47580
ttcgactcct	ccaggctggc	tggtcgtgac	cgtcacgcgg	tgctccacggc	tgggcaggag	47640
gacgtgacgg	accttgccca	cggctcgtgg	tggggactcg	ttcgctcggc	gcagtccgaa	47700
catcccggac	ggttcgtgct	ggccgacacc	gacggcaccc	agatcagtca	cgctgccctt	47760
ctgcccgcct	tgctgtccgg	tgagccgcag	gtcgcgctgc	gtgacggaac	ccggtatgtg	47820
ccgcggttgg	ccaggggcgt	tgcttcgggg	gacggggccg	tggcgcggtg	ggacccggcg	47880
gggacgggtg	tggtagaccg	tggtaggggg	actctggggg	cttcgctggc	caggcatttg	47940
gtggttgagc	acgggggtcg	gcgggtgttg	ctggtgagcc	gtcggggcgg	ggagtcggag	48000
ggcgcgccgg	agttggtggc	tgagctgacc	gggctcgggg	cggatgtcac	ggtggcggcg	48060
tgtagtgagg	gggaccgggg	ggccgtggcg	gagttgctgg	cggggatttc	ggccggtcat	48120
ccgttgacgg	cgggtggtgca	tgccctgggg	gtcactgatg	acgcggtgat	cgaggcgttg	48180
actgcggagc	aggctcggccg	gggtgctgcg	tcgaaggctc	atggggcggt	caatctgcat	48240
gagttgacgc	gggggcttga	tcgttcggcg	ttgtgtgtgt	tcctctcggc	ggccggtgtg	48300
ttcggggaatc	cggggcaggg	caactacgcg	gcggccaatg	cccttcttga	tgctgtggcg	48360
gtgcggcgcc	ggggcgaggg	cctgggtcgc	cggctcgttg	ccctggggtct	gtgggaggag	48420
gccagcgcca	tgacgagccg	gctggccggg	gcccgtcttg	tccggatggg	ccgtgcccgg	48480
ctgcttcccc	tcaccaccgg	gcaagggtc	gcccctcttc	acgcccggca	ccggacagac	48540
gagcccttgg	tactgccgat	gaggctggac	accacggccc	tgcgctccac	caccggacag	48600
ccgcccggcg	tgctgcgcaa	ctgggtccgg	gtccaggctc	gcccggacgg	ggcgccggcg	48660
cccggaaccg	acgcggccgc	caccttccag	cagcagctca	tcagcctgtc	cgctcgcgag	48720
cgcgggcggg	tgctgcttga	gaccgtacgc	ggccacgcgg	ccgcccgtgt	cgggcactcc	48780
ggcccgggaag	ccgtcgatgt	cgacaagggc	ttcatgggaag	cgggcttcga	ctccttgagc	48840
gcgggtggag	tccggaaccg	gctgacgtcc	accaccgggc	tgcggatgcc	ggccaccgtc	48900
acgttcgact	acccgagccc	ggccgcgctg	gccgagcacc	tgctgacgcg	gttggttccc	48960
gaggtcgcca	tgcccgcgga	ggagcagcac	ccgcacaccc	ggcccgaaga	cggccgggtg	49020
gacaggcccc	gagacgaaca	ggggggcgcg	atcgacgaca	tggacgtcga	cagcctcgta	49080
gaactcgccc	tcggcgaatg	attcctgatg	ccgcactcat	ccgggaggag	agcatgagca	49140
agccccatga	aaaagtagtc	gcggcgctcc	gggcgtcgtc	gaaggccaac	gaacgcctgc	49200
gggagctcaa	cgacgagctc	gcctcggcgt	ccgcggaacc	ggtcgccatc	gtcggcatgg	49260
cgttccggta	tcccggcggg	gtgacgtccc	ccgaggaaact	gtgggacctg	gtcgcggcg	49320
gcaccgacgc	gggtgtcgag	ttccccggcg	accgtggctg	gaacgtcgag	gagctctacc	49380
acccggaccc	ggaccactcg	ggcacctcct	acgtgaggga	gggaggcttc	ctgcatgagg	49440
cggcggaagt	cgatccgggt	ttcttcggca	tgctccacg	ggaggcgctg	gccacggatc	49500
cgcaacagcg	gctgctcctg	gaaacggcat	gggaggcctt	cgagcggggc	ggtatcgacc	49560
cactccggct	ccggggcagc	cggaccggcg	tattcgtcgg	cgctatgtac	aacgactacc	49620
tcaccggcct	ccagccggcc	cccgcggact	tcgaggggca	gctcggcaac	ggcagcgcg	49680
gcagcgctgc	caccggccgg	ctggcctaca	cgctcgggct	ggagggggcg	gcggtcacgg	49740
tggacacggc	gtgttcgtcc	tcactgggtc	ctctgcacct	cgccgcccag	gcgctgcgca	49800
acggcgaaatg	caccatggcg	ctggcaggcg	gggtcggcgt	gatggccacc	ccggggccct	49860
tcaccgagtt	cagccggcag	cgcggctcgc	cggtaggacg	ccggtgcaag	ccgttcggcg	49920
cggcgccgga	cggcaaccgg	tgggcagagg	gcgtcgccct	gctgctgggt	gagcggctct	49980
cggacgcccg	gcgcaacgga	caccgggtgc	tggctgtcat	acgcggaacg	gcggtgaacc	50040
aggacgggtg	cagcagcggc	ctgaccgtgc	ccaatggccc	ctcgagcag	cgcgtcatcc	50100
ggcaggcact	ggcgaacgcg	ggcctgtcgg	ccgcccagct	cgacgcgggt	gaggcacacg	50160

gcacgggcac	cccgtgggg	gacccgatcg	aggcccaggc	ctgatcgcc	acctacgggc	50220
aggaccgccc	ggccggccgg	ccgttgtggc	ttgttctgct	gaagtccaac	atcgccaca	50280
cccaggccgc	cgcgggcggc	gccggagta	tgaagatggt	ccaggccatg	cgccacggga	50340
ccctcccgaa	gagcctgcac	atcgacggcc	ccacgcccc	ggtcgactgg	gaggccgggg	50400
cggtggaact	gctcaccgag	gccgtgccgt	ggcacgagac	cgaccggccc	cgcaggcgcg	50460
gcgtgtccct	cctcggggtc	agtggcacca	acggccacgt	gatcatcgag	gaggctcccc	50520
cgaccgaagc	tcccaggggc	gtgacggcgc	gggcgcgcgt	caacgccgag	accttgccgt	50580
gggtggtctc	gggccgtggc	gtagaggccg	tccgggcgca	ggccgggcag	ctgcgtcct	50640
atctgtcgga	gcgtcaggac	tcgtcactgg	aggcgatcgg	actctctctg	gccaccacgc	50700
ggtcggcggt	ccagcaccgg	gccgtcgtac	tggcggccga	ccacgatggc	ttcatggccg	50760
ggctggacgc	gctggccacc	ggggaaccgg	cgaagggtct	ggtcgatggg	gaggccgtat	50820
cgggcggcgg	agtcgccctg	gtcttccccg	gccagggtct	ccaatggggc	ggaatggcgc	50880
tcgaactgct	ggactcctca	tccgtgttca	gagaccggat	ggaagcctgc	gcgcaggcgc	50940
tgagccccta	catcgactgg	tcactgaccg	aggctctgct	ctcctgcgaa	ggcagactgg	51000
aacgggtgga	cgtggtccag	cccgcgctgt	ggcgtctgat	ggtctcgctg	gccgaactat	51060
ggcgttccct	cggagtcggc	cccgcgcggc	tcctggggcca	ctgcaggggc	gagatagcgg	51120
cggcctgtgt	ggccggcgcg	ctcagcttgg	aggacgcccgc	gctggtggtc	gcgctgcgca	51180
gccaggccat	cgcgaccgag	ctggccggcc	ggggcgcaat	gctgtccgtc	gccctgccga	51240
aggcacgggc	ccaggactgg	atgacggggc	gggcggaacg	gctgtcggtc	gcggcggtca	51300
acgggcccgg	atcagtgtg	gtctccgggg	acgtggacgc	ggtggaggag	ctgcggcgcg	51360
agctggccgc	cgagggggtg	cgggtccgca	ggcttccggc	cgactacgcc	tcgcacagct	51420
cgcatgtgga	gcggatccgc	acacgtctgc	tggcggcgct	cgccccggtc	tccccgcgcc	51480
cttccgagat	caccctgtac	tcgtccgtga	ccggttggtc	catcgacacc	acgaccatgg	51540
acgccgagta	ctggtaccgg	aacctgcggc	agaccgtgga	gttcgagcgg	gcggtccgca	51600
cctcgatgct	cgacggctac	cggttcttca	tcgagttcag	ccgcaccccg	gtgctgacga	51660
cgggcatacga	ggagaccgcg	gaggacgctg	accggttcgc	ggcggcggtc	ggttcgctgc	51720
gccgttcgga	gggtggcccc	gacaggttcc	tgactgctgc	cgccgaggct	cacgtgcgcg	51780
gcgtgccggt	ggagtggggc	gtgatgttcg	ccggccggcc	cgtgagtcag	cccgatctcc	51840
cgacgtactc	cttccagcgg	cagcggtatt	ggctggcccc	cgacacgtcc	cccggcgacg	51900
acggcggcgg	cgacgaacgc	tcggagacgc	ggttctggga	ggctgtcgag	cgccaggacc	51960
tcggcgaact	gagcgagacc	ctgcggatcg	gtgacgcgga	ccggcaggcg	tcgttgggtg	52020
agttgttgcc	ggccctgtgg	acgtggcggt	agcagaaccg	gtccgccggc	gtcctggaca	52080
gctggcggtg	cgggtctca	tggcggcccc	tctccccggc	gtccgatcca	gccttggccg	52140
gcacctggct	gatcgtggtc	ccggcgggga	cggcggacca	gcagtggggc	gaagcgctct	52200
cccagccgcg	cgagggcctg	ggagaccagg	ctgtccgggt	cgaactgggc	aggccggaag	52260
ccggccggga	ggagtacgcg	gccaggctcg	ccgaggcgcg	ggccggcggt	ccggtggccg	52320
gcgtgctttc	cttgcctccc	ctggccgagg	agccggcgga	cgccgaccgg	gtgtggcgcc	52380
cgtatgtcac	cagcacgctg	gcacttatgc	aggcgctggg	cgacgcgggg	atcggcgcgc	52440
cgctgtggct	ggccacccgg	ggcgcggtct	cgatcgggcg	gtccgacaag	ccggtcccgt	52500
cgacagccgc	acaggcccag	ctgtggggcc	tggccgggtg	catgggactc	gaacaccccg	52560
aacggtgggg	tgggctcgtt	gatctgccgg	agacggccga	cgctcgtgcg	acggcgcggc	52620
tggccggcat	cctggccggc	ggtctcggcc	ccgaggacca	gtgcgcgggt	cggctcctccg	52680
gcgtgtacgt	acggcgctcg	gtccgcgcac	cgctcgaccg	gcgagcgccg	aggccgtcct	52740
ggcacacgtc	ccgtacggcc	ctggtaccgg	gtggcacccg	cggctcgggg	gcgcacgtcg	52800
cccgatggct	ggcggagacc	ggcgcggaac	acctggtgct	caccagcagg	cgcggcccg	52860
acgcccttgg	gacggacgag	ctgtgcggcg	aactgtccgc	cctcgggggt	cgggtgagcg	52920
tggtggcctg	cgatgtgtcc	gaccgggacc	aactggccgc	cacattggca	cgattgaccg	52980
ccgacggcca	caccgtccgt	acggtgggtac	atgccggccg	ggtcagtagc	ccgggcgcgc	53040
tggccgacct	cgggccccgg	gagttcggcg	aggccgtcgc	gggcaaggcg	gcgggcgcgc	53100
cgcacctcga	cgaactgtc	ggcgacgcgg	agctggacgc	cttcgtgtc	ttctcatcca	53160
acgccggcgt	gtggggcggc	ggcgccagg	gcgcctatgc	cgccgccaac	gcctaccttg	53220
acgcgtggc	caaacggcgc	cggctccgcg	gccgcgtcgc	gacctccgtc	gcatgggggg	53280
cttggggcgg	cggcgccatg	gccgcggagc	gtaccgcca	cgagcagctg	cgccgcccag	53340
gggtgcgggc	gatggaccca	gcgatggcga	tctccgcact	ccaggaggcg	ctggagcacg	53400
aggagacgtt	tctcggggtg	gccgacatgg	actgggaccg	tttcttccc	tccttaccga	53460
tggccccggc	ccgccccctc	ctcgacgacc	tgcggagggt	ccagcggcag	cggctgagcg	53520
cggccccgtc	atggggcacc	gcggagaccg	acggccccgc	actcgcgcag	cagctcgccg	53580
gggtctttga	accggagcgc	gggcggcgcc	tgtctgacct	ggtgcgcaag	cacgcggcgg	53640
cgttgcctcg	ctacggcgcc	ccgaacgagg	tcgaggcgga	acgggccttc	cgggagctgg	53700
gcttcgactc	cctcacccgc	gtggagatgc	gcaaccgact	ccagccggcg	accgggctga	53760
cgctgccccg	caccctggct	ttcgaccacc	cgacgccccg	cgctctggcc	gcgcactctg	53820

gggatgagct	gttcgggtgtg	caggacgaca	cgccggaacc	ggcgcgggcg	tcggcaccgg	53880
acgacgaccc	gatcgccatc	gtgtcgatgg	gctgcgcttt	ccccgggtgg	gtctcctccc	53940
cggaggggct	gtgggagctg	ctgtgttccg	gccgtgacgc	catgtcgtcg	ttcccagtgg	54000
accgaggctg	ggacctggac	agccttgccg	gtgacggccc	cggacagatc	ggcggcggtt	54060
acacccttga	gggcggcttc	ctcgatgacg	cggccggttt	cgacgcggcg	ctgttcggga	54120
tctcgcccg	tgaggcgctg	gccatggacc	cacagcagcg	gctgtctgtg	gaggcttcgt	54180
gggaggcctt	cgaacgagcg	ggcatccctt	cggccgacct	gcggtccagc	cggaccgggg	54240
tgttcatcgg	cgcttccica	cagggatacg	cccaggctgc	cgcggagtcc	gcggaaggag	54300
tcgagggaca	tgtgtgacc	ggtgacgcgg	ccagcgctat	gtccggccgt	ctgtcgtaca	54360
cgttcggtct	ggagggaccg	gccgtcacgg	tggataccgc	gtgttcgtcg	tcgctgggtg	54420
cgttgcacct	ggctgcgcag	gcgttgcgca	acggtgagtg	cactctggct	ctggcgggcg	54480
gggtcgcggt	gatgtgacc	ccggcggcgt	ttgtcgagtt	cagccggcag	cgggggctgg	54540
cagctgatgg	gcggtgcaaa	gcccttcgcg	acgctgcgga	cggcaccggc	tggggcgaa	54600
gcgtcggtgt	gctgtgtgtg	gagcgtttgt	cggacgcgcg	cgcgaacggg	catccggtgc	54660
tggcggctgt	ttcgggcagt	gctgtcaacc	aggacggggc	cagcaatggt	ctgacggcgc	54720
ccaatggtcc	ttcgagcaaa	cgggtgatcc	aacaggcgct	ggccaatgcg	gggttggcgg	54780
gggcggatgt	cgatgccgtg	gaggcgcacg	gcacgggaac	ccggctgggc	gacccgatcg	54840
aggcgcaggc	gttgatcgcc	acctacggac	aggcccggtc	ggcggaccgg	ccgttgtggc	54900
tgggttcgct	gaagtccaac	atcgccaca	cccaggccgc	cgcgggcgtc	gccggcgctc	54960
tcaagatgat	ccaggccatg	ggtcacggga	cgctgccccg	tacgctgcat	gtcgaccggc	55020
cttcgtccca	ggtggattgg	gaagccggcg	cgggtggagct	gctgaccgaa	gccatgccct	55080
ggcccagagg	cgaccggccc	cgccgggcag	cagttctctc	gttcgggtgtc	agtggatcga	55140
acgcgcacgt	catcatcgaa	cacgccccgc	aggtcacctc	cgcctcccag	gccccggaac	55200
cggatgaagtc	cccggatgct	gtggaggctg	atcgaccggt	ccgctggctg	ctgtcggcgg	55260
gcagtgcacg	ggcgttgggc	gaggtggccg	aacggctggc	cgcctacgcc	gaatcgacac	55320
cggaggtcag	tgcggccgag	gtcgcgttct	cgctcgcgac	cacccggtcc	ctgttgccgt	55380
gccgcgccc	cgctgttggc	gcggaccgcg	acgagctggt	ccagcgcatc	cggctccgtg	55440
gcgggggcac	caccgccccg	ggcgtcttct	gcgggacggc	gagttcggag	tgcaccacgg	55500
cgttcctgtt	ctccgggcag	ggcagccagc	gactgggcat	ggggcatgag	ctgtacgccg	55560
cgcacccgga	gttcgcccag	gcgctcgacg	aggtctgcgg	tcacctcgac	gtgttcgggg	55620
accggccggt	gaaggaggtg	ctgttcgcgc	aggcggatgg	ggcggatgcg	gggctgatcg	55680
acggggcggg	gttcgcgag	ccggcggtgt	tcgcactgga	ggtcgcgctg	taccggaccc	55740
tggaaagcatg	gggcatcacc	cccactatc	tggccgggca	ctcccttgg	gagatcgcg	55800
cggctcatgt	cgccgggggtg	ttcagcctgg	aggacgccgc	tcgcttggct	acggcgcggg	55860
ggcagctcat	cgaggccctg	cccggcggtg	gcgcgaggt	ggccgtccag	gcctccgagg	55920
acgagatcct	ggccatctcg	gcgcccgtgc	tggaggggga	cggggctggc	atcgccgccg	55980
tcaacggctcc	cgcctcggtc	gtcgtctccg	gggacgagga	agccgtcctg	gcgatcgccg	56040
ggcactggcg	ggcacagggc	cgcaagaccc	gtcggctcag	cgtagccac	gccttccact	56100
cacccacat	ggatcccatg	ctcgacgggt	tccgcccgggt	cgtagccgc	atgcaccttg	56160
tcgagccggt	catctcggtc	atctccaacc	tcaccggtcg	cctcgccgat	cccgggcagc	56220
tgaccagcgc	cgactactgg	gtccggcacg	tccgccaagc	cgtagccgtt	cacgacggcc	56280
tacagaccct	gcacgatcag	ggcgtcacca	cctacctgga	aatcgggcct	gacggccagc	56340
tcacggccat	ggctcaggag	gccctgagcc	cccagtccca	caccgtctcc	accctgcgca	56400
ggaaccagcc	cgaaccacc	agtctgtcta	ccagcttcgc	gcgactccac	accaccggta	56460
ccacccccga	ctggatcacc	tacctcaacc	accgacctc	atccccgaca	ccgctgcccc	56520
cctacccttt	cgaaccac	cgctactggc	cgcgcggcga	tgctcaggcc	gccgatgtca	56580
gctccgccgg	cctgtccggt	gcgaaccatc	cactgttggg	agccgcggtc	ccgctggccg	56640
acggcgacgg	ccatctgttc	accgggcggc	tgtggcacg	gacgcaccgc	tggctggccg	56700
accaccaggt	cggcggaac	gtcgtactgc	cgggcaccgc	cttcgtggaa	ctggcggtac	56760
gggctgggtga	ccaggtcggc	tgcagccagg	tgaagaact	gacgttggaa	gcgccgcttg	56820
tgctgccga	gagcggcgcg	gtccaggtac	agctccggct	gggccgggcg	gacgagtcgg	56880
gccgacgtga	cctcaccgtc	tacgggcgac	tggcgggggg	cggcgaggac	ctgtggctcg	56940
aggaggagtg	gacccggcac	gccagcgggg	tcctctccag	cgcctcggcc	cccgaacccg	57000
tcgcactgac	cgtatggccg	ccgtccgccg	ccgaggccgt	gccgggtggag	ggcttctaca	57060
ccggtctggc	cgagagcggg	tacggctacg	gccccgcctt	ccaggccctg	cgggcccctt	57120
ggcgtcaggg	cgacacggtc	ttcgccgagg	tccaacttcc	tgagggtgta	cgggaggagg	57180
ccgctccta	caccatccac	ccggctctcc	tgatgtccc	cctccaagcc	gtcgggttcg	57240
tcacggacgg	gagcgacaac	ccgtgtgtac	tgatgcccgt	cgcctggtcc	ggcgtgtcca	57300
tgtacgcgtc	cggcgccctc	gagctscggg	tgcggctcgc	ccggacagga	ccggagacgg	57360
tcaccttcgc	cgtcaccgac	cccaccggcc	gccccgtggc	ctcggctcggc	tcgctcgtca	57420
tgcgcccgggt	cgccaccgga	gtaccgcgcc	tgacacgcaa	cgggctccac	gaggtggtct	57480

gggagcaact	cctcgaatgcg	ccggccaccc	ccgcgaccga	gtgcgccgtc	atcggggacg	57540
cggacgcggc	ggcgctgctg	ggcgcgagg	cgaccccgga	cctggcgctg	ttgggggaag	57600
cgggtccccc	gctgggtggtg	gcccgtggccg	gcggcgacgg	tacacgggcg	gcactggagc	57660
gcgccccttg	ctgggtgacg	ggatggatgg	cggaggagcg	gttcgcccgt	tcccggctcg	57720
ccgtcgtcac	ccgtggtgcg	gtggcggtcg	gtgcgggcga	ggtgctggcg	gacgctgcgg	57780
gtgccgccgt	gaccggcctg	gtgaagtgcg	cggagtcgga	gaacccgggc	cgcttcctgc	57840
tgggtgatgt	ggacggcacc	accgagtcct	ggcgggcgct	gccgactctc	ggcgccggcg	57900
acgagccgca	gatcgcgctc	cgcgacgggc	aggcgtagct	ccccgccttg	gtgcgtgccc	57960
gtgaggacgg	cggctcgcctg	ctgcccccg	ccggggcgga	cgcttgccgc	ctggagacag	58020
gcgagccggg	cagcctggac	gggctccggc	tcgccccctg	cgaggacgcg	caggcggcgc	58080
tgtcgcgggg	gcaggtgctg	atcgcggtcc	gtgcgcgagg	cctcaacttc	ctgacgtcc	58140
tgggtgcgt	cggcatgtat	cccggcgggac	tcgacctctt	cggcagcgag	atcgccggcg	58200
agggtctgga	gaccggcgtg	ggggtagacc	ggcctcgccgt	ggcgagaccg	gtcatggggc	58260
tgggtgcggg	cggcttcgggt	ccgatggccg	tcgcccagac	ctggcgggct	gtacggatac	58320
cgtccggctg	gaccttcacc	cgcgcgggcg	gtgttcgggt	cgcttccttc	accgccctgt	58380
acggactgcg	tgaactgggt	gggctggcgg	cgggcccagc	ggtgcttggt	cacgcggccg	58440
ccggtggcgt	gggtacggcg	gcggtgcaac	tcgcccggct	attgggggct	gaggtgtacg	58500
ccacggccag	cgcccccaag	caggagtatg	tggcggtatc	ggcggtggac	cgcgcccgtg	58560
tcgctccttc	ccgcaccctg	gacttcgctt	ccagcttccc	tgaggctcgac	gtcgtgctga	58620
actccctggc	cggggagtac	gtggacgcct	cgctgggggt	gttcgcgag	ggcgggccgt	58680
tcgtggagat	gggcaagacc	gatgttcggg	atgttcggcg	gtacgacggt	gtgacgtacc	58740
ggacgttcga	cctggggcag	gcccgttcgg	agctgatcgc	ccgaatgctg	ggtgagttgg	58800
tggagtgggt	cgaggccggg	gaactcactc	cggctccgac	agccgctggg	gatgtccggc	58860
gcgctggggg	gcgcttcctg	tggatgagcc	aggcccggca	cacaggcaag	atcgtcctga	58920
cgggtccgcg	cgacctggac	gcccagcgga	cggctcctgat	caccggcggc	accggcacgc	58980
tgggcggctc	gctcggcccg	cacctgggtc	ccgaacacgg	cgtacgacac	ctgctgctgg	59040
tctcccgcac	gggagaacgg	gcccgtcttc	gtcgtgaact	ggaggagctg	ggcgccgagg	59100
tacggatcgc	ggcctgcgac	atggctgacc	gcgcgcggtt	ggccgaactc	ctcgacggca	59160
tcccgtcgga	gcacccgctg	accggtgtgt	tccacgcggc	gggtgtcctg	gacgacggcg	59220
tgggtaccgg	cctcgactcc	gctcggttgg	cacgggtgct	ggctccgaag	gtggacggcg	59280
ccctccacct	gcacgaactg	acggcgggag	tggacctctc	ggcgcttcgt	ctgttctcct	59340
ctatgtcggg	tctcctcggc	gcctcggggc	aggccgggta	cgcgcgggcg	aacatgttcc	59400
tcgacgcgt	cgcccagcag	cggcggtccc	aggccctggc	cgcgctgtcg	ctggcggtgg	59460
gtttgtggga	gcgatggagc	gcgacctgag	ggcaccgag	cgacaccgac	ctgcgcccga	59520
tgggcgggat	cggcatgctc	gggctcacc	gcaacgagg	catggaactc	ctcgacgcgg	59580
cctggcagag	cggcgaggcg	ctgctgggtc	cggctccgtg	ggaccaccgg	gtgctgcggg	59640
agcgggcctc	ctcggggcgc	cgggtggcct	ccctgctgcg	gaggctgggt	cggcgccgga	59700
ggcgcgtac	ggtgcccggg	agcgccaagg	gcgcgggcgg	cgggctgctg	gagcggctgg	59760
cgacgctgcc	ggaggcggag	cgccggggga	tgctcatcga	gctggtggcg	gggcacgtgg	59820
ccgcggtgct	gggccaatgc	ggcaccgatg	cgggtgtcgg	ggaccgccc	ttcaaggagc	59880
tcggcttcga	ctcgctgacc	tccgtggagt	tccgcaaccg	gctgaacgaa	gcgaccgggc	59940
tgcggctgcc	ttcgacctg	gtgttcgacc	acccacacc	taccacgctg	gcggcccggc	60000
tcgacgccct	gctgcggggg	gcagagacgg	cgacaacggt	tgttcgcccc	acctcgccgc	60060
acgaggaact	cgaccgatg	gcaacgggtc	tgtctacc	cgcgttgaac	atggcggatc	60120
gggacggcct	gcggcccgcc	ctccgagccc	tggcttccca	gcttggcgag	ccgactgggtc	60180
cggccgatgg	cagcaccgtc	gcccagcgga	tccagtccgc	caccgatgac	gagctcttcg	60240
agttgctcga	cgacaggttc	gagaactcat	gagccaacac	gacgatgctt	ctgacgcgct	60300
gaggacgggc	gatgttcgga	tgacacagtt	tccgacgaac	gaggacaagc	tccgcgacta	60360
tctgaagcgg	gcggtcaccg	acctgcacca	caccgctgag	cagctggccg	cggccgaggc	60420
caagaaccgg	gaaccgctgg	cgatcgtgtc	gatgagctgt	cgcttccttg	gcggagttag	60480
gtcgcccgaa	gccttgtggc	agctggtgct	tgccggtgaa	gacgtgatct	cgctgttctc	60540
caccgaccgt	ggatgggacc	tcgacggcct	ctacaaccg	gatccgggga	acagtggcac	60600
cacctacgtg	cgagagggcg	ggttcctgtc	cgacgcgacg	gagttcgacc	ccgccgtgtt	60660
cgggatctcc	ccgctgagg	cgttgggaat	ggaccgcga	cagcggttga	tgttggagac	60720
ctcgtgggag	gccttcgagc	gggcccggat	cggtcggcga	tcggcacgcg	gcagccggac	60780
cgggtgtgtt	atcggcgctt	ccgcccagg	ctacagcttg	ctgttccaga	actcgcggga	60840
ggagcccgag	ggcttccttg	ccaccgggtg	ctcgccagc	gtgatctccg	gcccgggtctc	60900
ctacaccttc	ggcctcgaag	gacctgcggt	cacactcgac	accgctgtct	cctcgtccct	60960
ggtcgtctt	cacctggccg	tgcgttcggt	tcggcagggc	gagtgctcca	tggcggttgg	61020
gggcgccgtc	tcggtgatgt	gcacgccggc	gatcttcac	gagttcagcc	gccagcgagg	61080
tctcgcggcg	gacggccggt	gcaagccgtt	cgccgcggcg	gcggacggca	ccagctgggg	61140

ggaaggcgcc	ggagtcgtcc	tcatcgagcg	gctggaggac	gcccgcgca	acgggcaccc	61200
ggtgtcgcc	gtcatccgcg	gcagtgccat	caaccaggac	ggtgccagca	acggcctgac	61260
tgcccgcac	gggcccgtcg	agcggcggt	gatccagcag	gcgctggcgg	acggccagct	61320
gtcgcccgcc	cagatcgaca	tggtcgagcg	acacggcacc	ggcacctcgc	tgggggatcc	61380
gatcgaggcg	caggcactgc	tggaaacgta	cggtgccaac	cgccccgcgg	accggccgct	61440
ctggctcggt	tccgtcaagt	ccaacatcgg	acacacccag	gcggcgcccg	gtctcgctc	61500
cgtcatcaag	accgtacagg	cgctcgaca	cgcccacctg	gccaggacac	tgcacgtcga	61560
ccggccgacc	ccgcgcgtgg	actggctcgt	gggtgggggtg	gaactgctgg	ccgacgacca	61620
gccgtggccc	gagacggggc	agccccgcgg	agccgccgtg	tcctcgttcg	gggtcagcgg	61680
caccaacgcg	cacgtcgtcc	tgaacaggc	gcccgcctcg	gagaacccgc	ccctccgcgg	61740
tccgggaggg	gaccgcgtcg	cggcgcgccg	ggtactcccg	ctggtgatct	ccggcaagac	61800
gccggaagcc	cigcgggctc	aggcggggaa	cctgggtgtc	catgtgcgcg	agcaccggga	61860
cctccggctg	gaggacctcg	ggtactcgct	ggccaccacc	aggtcggccc	tcggacaccg	61920
ggccgtcgtc	gtggcggaca	ccccgcaggg	attctccgt	ggctcgagg	cgggtggagcg	61980
cggcgagacc	ccggcgtcgg	tggaccgggg	cgtggctcgg	ggcgcgcgca	cgaccgcgtt	62040
cctgttcacg	gggcaggcg	cccagcgsgt	cggcatgggc	cggcagctct	acgcggcgat	62100
ccccgcgttc	gcgcgggttc	tcgacgaggc	ctgctcccat	ctcgaccgct	ttacgaagca	62160
gccccgtagg	gacgtgctgt	tcgctgccga	gggcagcgcc	gaggcagcgc	tcctggaccg	62220
taccggattc	gcccagccgg	ccctgttcgc	cctggagggtg	gcgctgttcc	gcacctgga	62280
gtcctgggggt	gtgaccccg	actacctcgc	cggacactcc	atcggtagag	tcgctgccgc	62340
ccatgtggcc	ggtgtgctct	cgctgggaga	cggcaccggg	ctggtgaccg	cgctggcaa	62400
cctcatggaa	cagctccccg	cggggggcgg	catgtctgcc	ctgcaagctt	ccgaagccgg	62460
ggtgtctccg	ctcctcgacg	gcgccgatgg	cctgggtgtc	gtcgccgccc	tcaacagccc	62520
ccgctccacc	gtggttgccg	gagacagcga	cggcctcgcc	gcccctcgccg	gccaggcccg	62580
ctctcagggc	atcaaggccc	gccacctcac	tgtcagccac	gccttcact	ccccgcgtat	62640
ggacccgctc	ctcgacgctt	accgcgagac	cggcgagcag	ctctcctacc	accgcggcgc	62700
tatcccgatc	atctcgaccg	tcaccggccg	gtccgtcacc	accgagatgt	ccgaaccggg	62760
ctactgggtc	cggcacgccc	gcgaggccgt	ccggttcacc	gatgccgtgg	ccacgctccg	62820
gcagcacggc	accaccgcct	acctggaact	cggccccgac	gccgtcctca	ctgccatgac	62880
ccgcgaacac	ctggcggggc	acggcacctc	gggcaaggag	tccaccttcg	cggcgggtat	62940
gcgcaggaac	cggccgggag	cggaggctct	gaccagcgcc	gtgtcccagc	tggtcgcccg	63000
gggcacccgc	gtcgactggc	gggcccgtgt	cgccgatgtg	gatgggcagg	tcgtccagct	63060
gccgacctac	gccttcacgc	gcagccggta	ctggccgcag	gcatactga	cccggccggc	63120
cgggggcggc	tccgcgacgt	cgctgttcca	cctgcgctgg	gtgccggtga	cggcccagga	63180
cacggcgccg	cggagcagct	gggcgttgtc	cggcggggcc	gacgcgctgc	ccggccaggc	63240
cttcgcccag	ctggcgctcc	tgggggagac	gaticgacggc	ggatcgggcg	caccccgac	63300
ggtgtgtgtg	ccgttgtctg	ctccggccga	cggcgcccag	gattccgccc	ccacgcacga	63360
cgccgcccac	cgggcgctgg	cgctggctca	ggcttggctc	gccgacgatc	gcttcacctc	63420
ctcccggtg	gtgttcttca	cccgtgggtg	ggtggccgtg	accgacgagg	aataccccga	63480
ggactccgtc	gacgcccttc	catacgcttc	cgctgggggt	ctgctgcgtt	cggcccagac	63540
ggagaacccg	ggccgggttc	gcctgggtga	cctcgacccc	gacgcgcgac	cggacggggc	63600
cgggcagcgg	tggccgggtc	cggccggccg	cctggacggc	gacgaaccgc	agctggcgat	63660
gcgcgaggc	gtggtccacg	ctccccggct	caccgggttc	acggccgcgc	ccaaggaccc	63720
ggaccgggca	ccgcgggggt	tcgaccacgg	cggaaaccgtg	ctgatcacgg	gcgccaccgg	63780
tggactcgga	ccgctgctgg	cccgcctctt	ggtcgtcgag	cacggcgtac	gccacctgct	63840
gctagcgagc	cgtcgcggcg	cggcggcgag	cggcgcccag	gcactgctgg	acgagctcgc	63900
cgacctgggt	cgtcaggcca	ccgtggtctc	ctgcgacctg	gctgaccggg	aggcgggtggc	63960
cggcctgctg	gcccagggtg	cgcccgcgcg	tccgctgacc	gcggtgggtg	acgcccgggg	64020
cgtcctggac	gacggcggtg	tcccgtccct	gagcccgga	cgctcgacg	gggtactgcg	64080
gccgaaggcg	gacggggccc	tgcacctgca	tgagctgacc	aaggatctgg	acctggccca	64140
cttcctcctg	ttctcctcga	ccgccggtgt	cctcgccagt	gccggccagg	gcaactacgc	64200
ggccgcgaac	acgttcctgg	acgcgctggc	ccagcaccgg	cgggcagcag	ggctggccgc	64260
tgtctcgctc	gcctggggaa	cgtgggaacc	gagcggcggc	atgaccggcg	ggctgacgcg	64320
cgcagacctg	gagcgcatga	cgaaggagg	catgccaccg	ttgtccccc	gggacgggct	64380
ggcgctcttc	gatgccgcca	tcgttcggg	gcgggcccgtg	gtggtgccgg	ccgtgtcga	64440
tctcgacctg	ctgcgttccc	ggatcgggac	gaacgtaccg	gcgtgctgc	gcggcctcat	64500
cgagccccgg	cccgtggagc	cgttcgcccc	aggggagcga	gccgaggcac	tcgcccgcg	64560
gatggccttc	tgttcggccg	cggagcgcac	ggcgctactc	ctggacctgg	tccgcgcga	64620
cgcgccacg	gtgctgggac	atgacggctc	gcacgccatc	gaccgggagc	gtggactgct	64680
cgaagcgggc	ttcgactccc	tgacgacgct	ggagctgcgc	aaccggctgg	ccgaggccac	64740
cggactggcc	gtcccgggcg	gttacctcta	cgagtacccc	acccgaacc	tgcttgccga	64800

acacctggcg	gccgcgttgg	ccgagtcgcc	gcagtcggcg	gcggcgaccg	gagccgacgg	64860
accggccgag	ccgctgagcg	tgctcttcca	gcaggcgat	gacctcgga	aggtcaccga	64920
ggcctatgac	ctgctcagga	gcgcgtccgc	gtcccgcccg	acctacgaca	ccccctcgga	64980
cctcagtga	ctgccgcagc	ccactcgcc	ggcccggtgg	cccgaacgtg	ccacgctgct	65040
gtgcttctcc	gccatcgtgg	cactcgcggg	ctcgaccag	tactcgcgct	tcgctctgtc	65100
cttccgcgag	gaacgggacg	tcctgggtcct	ctacgcggcg	gggttcttgc	ccggggagct	65160
cctgccgacc	agcctcgaaa	cggtcacga	caccaggtg	gaaaccgtgc	ggcagcaggc	65220
cgccgacggt	ccggtggtgc	tcgtcggcgc	gtcttccggc	ggctggctcg	cccatgccgc	65280
cgccgccggg	ctggaggcgc	tggaacacc	accggcagcc	gtggctctgc	tggaacacta	65340
cctgccggac	gaccagtcc	tcgcccgtga	ccaggaccgt	ttcatcgccg	gagtcttcca	65400
ccggcaggac	cggttctcca	tcggggagga	cgtcagcctg	tccgcgatgg	gctggatctt	65460
gcacctgttc	gacggctgga	agcccaccgc	gatctccgtc	ccggaactgc	tggtccgggc	65520
gagttagccg	ctgccagcc	cttccggccg	cccgccgagg	gcccgcgact	ggcggacctc	65580
atggcatgtg	gcacagcaca	gcgtcgaggt	gcccggcgat	cacttcacga	tgctggagga	65640
attcaacgac	gcccagggcg	acgcccgtcc	acgtggctt	ctcgacattg	actgaaaggc	65700
ctgtccatgg	atctgggaa	ccaacttctc	tccccggcat	acctacggaa	cccgcacccg	65760
ctcaacgccg	cattgcgttc	cgccgaccct	gttcaacgtg	ccgtggcttc	ggggggcctg	65820
tccgtctggg	tggtgacccg	ctacgaggac	gtgcgcgcgc	tgctcgccga	ttccaggctg	65880
ggcaaaaggc	tcacgcagct	ccgcgaggcg	gtactgtctc	acgcgggtga	cgacgagcgg	65940
atcagccagt	tcaccgactc	cctcaccgag	cacatgtctc	acagcgaccc	acccgaccac	66000
acccggctgc	gcccgcctgt	cggcaaggcg	ttcaccgccc	gcccgcataga	acagcttcgc	66060
cccaggatca	cggagatcgt	cgacaatcta	ctggaccggc	tgagtcccgg	tcaggaggctc	66120
gacctcgtcc	ctgtcttctc	cctgcccattg	ccgaccactg	tgatctgcga	actgctcggc	66180
gtgccgtccg	tcgaccggtc	gtcgttcagc	cactggctca	atgtgtgtgt	gtcgaccgcg	66240
gaagtggcg	aactggccga	ggccggcgga	gcgatggctc	cctatctggc	acagctcatc	66300
gcggacaacc	gcgccaacc	ctgtgacgac	ctgctcacc	agctgggtga	agccaccgac	66360
aacggcgacc	agctctccga	gacgggaactc	gtggcgacgg	ccttctctgt	gctgtccggc	66420
gggcacgaga	ccacggtgaa	cctcattggc	gcccgtacgc	tcactctgtc	ccagaacccg	66480
gaccagctcg	cccgggttgc	ctccgacctc	acgtgtctgc	ccggcgcgat	cgaggagctc	66540
atacggtagc	acgggcccgg	cggcatggtg	ctccggcaca	ccctggagcc	ggtcgaggctc	66600
ggcgggtgtg	ccatcccggc	ccagcaggtc	gtcctgtctc	cgctgtcctc	ggcgggcccgc	66660
gactccaccc	ggttcagcga	cggcgaccgg	ctcgacatcg	gcccgtccat	cgggggagc	66720
gtggggttcg	ggcacggtat	ccaccactgc	atcggcgccc	cgctcgccag	gctggagggc	66780
gagatcgctg	tccggggcct	gctcaccgc	ttcccggacc	tgccgctcgc	ggtcccggcg	66840
gaggagctga	actggcgcg	cagtgtcttc	atccggcgcc	cggaaatcgt	gcccgtgtgt	66900
ctgtgacgcg	cattggggaga	ggggaccgac	ccgtcaggtg	cgggtccctc	tcccataacc	66960
cggcgccctac	gcgcacatga	ggatccgacg	ggtgctttcg	actacctcgg	cgatctgcgg	67020
atgcccgaa	cagctggggc	aatacgggac	ttccaggggc	agccggccct	ccacggtgat	67080
cgccgacacc	accagcgggc	cccggccctg	ctccggcgac	cagttctccg	gtaccgggat	67140
ccaccgcaaa	ccgcccagct	cgagcccggg	gggtgccacc	aggtccgcga	cacggcccag	67200
gttggtagc	acgagactgg	ccgccagcag	agcgggattc	tcaaagaagt	ggcgaccgcg	67260
gaggatctcg	cgctcgggat	cggcccgcctc	gacacccgcg	cgaagccggg	cgtagaccag	67320
ccggccgagc	gtgcgcacat	ccggccgcgg	ggagacttcg	acaatgtcgt	agaacgacgc	67380
ggcggccagc	accagggtct	cctctgccag	cgttgaggtg	accgggtgcc	ggaagtgcac	67440
gggggacgcc	aaggccagcg	aaagggggtg	gtcggctcgt	tcgaggcgcc	ggcgaccgcg	67500
gatgagcagt	gcccgcgcca	ccaggccctg	taccgagatc	ccggcgcccc	ggcgagatcc	67560
gtccagccgc	gtcgtctcgt	cggaaagtga	ccggagggtc	cttacgtgta	tctcgccctg	67620
ctcggcgct	tccacgccc	ggtccccag	atagggcagc	agcacggggg	gaaggcgctt	67680
cgcttctcg	gcccggcggg	ccgcgtaggc	gaggacatcc	gcctccgggt	gatggccgag	67740
acgggtctcg	atgggcggcg	ggtagctgtc	ggccacgtgt	gcccaggacg	ccatcgcccc	67800
ttcgcccagc	cgccgctacg	tcggccacac	cgccgacagc	aaggcgacca	cgctcgccgc	67860
gtcgagatc	cgggtatcga	catggagtat	gaagggtgtc	tccgcgcgcg	cgcgacgacg	67920
ggtggcgcg	accagcgggc	cgcagcggtc	cagccggctc	cgcatctccc	ggtcgaggctc	67980
ccaggagccg	gcccggcgga	cgacgagttc	ggcgggcccg	tcgtccagcg	ggtgcagcac	68040
caactcggt	ccgtccggcg	atatccggct	ccgcaaggag	gggtgcgcgg	ccacggacga	68100
ggcgaaggcc	cgttgagaga	gctgttcgtt	ggtatcgccc	cgtaccgtgc	acagcgccat	68160
gattctcgtg	agacctggcc	cggagagcat	gagctctccc	gtggacagct	cacgtcggtt	68220
attcggttgc	atgtttgctt	gcgcctttcc	gttgcccgcc	gcccagctac	tgggcgagc	68280
cgacgatgga	ttcccgcttc	cgggaggtga	gagggggccc	ggtgagcgcc	ggccgggtag	68340
ggccgagaag	ggtctcgaag	acgatccggg	gcgtcatcag	ccgggtcagc	ggggccgaca	68400
gggtgaacgt	gtccgacacc	gcggcgccca	ccggggggcg	gtcggctcgc	gtcttgggtca	68460



cccggttgac	atagcgccgc	tgcatccgcg	cggccagccc	cggccgcccg	ccactcacat	68520
tcgggtagaa	gatgtccigt	cctgtggcca	tcgcccacgc	attgttgacg	gcgcccgcga	68580
cggcgccctg	tgtggcgcg	ctcgtcccgg	ccaccaaccc	gtcgtctccg	aggacgtcgc	68640
gcagcgccga	agcgctcatg	gcggccaccg	acatgccgtg	cccgtacacc	gggttcaggg	68700
cggccgcccg	gtcggcgagc	accacgaagc	ccttcggcca	gtcggccagt	tcctcgtagt	68760
agcgcgccgc	gttgaccgtg	gtgcgactgc	tgtggatcgg	cccgatcggc	tcggcgttcg	68820
cgatgaggtc	cccgatcacc	gaatgccgca	gtctccgggc	gaacgccacg	aagccttccg	68880
gatcacgcgg	cggctcgcac	ccacgggtcc	cggtcagcgt	gacgatccac	tgtccgtcct	68940
cgatcggcag	cagcaccgcg	ccctggcccc	gctggtcgtc	ctccgggtcc	ggcagcacgt	69000
tcacgatggg	aaagccgctc	tccgccccgg	cggcgccgcg	gtaccggcgg	gtggcgtagg	69060
agagccccgat	gtcgaatctt	acctcgcgca	cggcgggcag	accgagcggc	tggagccagg	69120
tgttcgcggc	ggatccacgg	ccggtggcgt	ccaccacgaa	gtccgcgtcc	agccggagcg	69180
attccccgga	cgcccgggtc	tgggccttga	ccccggtcac	ccgggtggca	tcgccgtcga	69240
gcccctggac	gtcaaacacc	ctccgcaggg	tgaatgcgtc	gtcttccagg	acgaggcgcc	69300
gcagcgtcca	gtccagcagc	ggacgaccac	aggtgacat	gaactggggc	ccgggcatcc	69360
ttcgggcccc	cccctggcgt	gagcaggaga	cgagcccgtc	gggtacctcg	gtccgggtgc	69420
caccggcggc	cagcaggcgg	tggaggctcc	cgggcaccag	cgagtcatg	gtccgtgcgc	69480
cgttcgacat	caggatgtgc	gagtggaggg	tctgtgggg	gccccttctg	acttccgggc	69540
cgtccggtag	ctggtcccgg	tccagcatca	ctacctcgtc	cacgaacttc	gcgagcacgg	69600
atgccgtaag	ggcaccagcc	agaccgtcgc	cgagaactat	tgcgcgattc	accatatcca	69660
tcgtcctttc	aacgtcgcag	aacacgtaat	taatacgccg	aattcaagcc	gtgatttctc	69720
cgacttagtg	cgacggggat	cgcgctcaa	tactcctggg	ccccctcgg	ctccccgtgc	69780
gtgcagagtg	gatgggttta	tatccgttgc	cgttcgatga	ggtcggcaag	gaaaacaatg	69840
tggtttgcgc	gacgtaccg	gtgtttccct	ctccgggggt	atcgccittc	tcgtgccgtt	69900
gattggaggt	tccccgaag	attcttttcc	gtaatcgcta	tggcgccgcg	caggcctgcg	69960
gccggcatgg	tcatgccgcc	ggggcgccgc	tgcaccagg	tcctgtccgg	gtctcctcat	70020
gcccgtctgg	cgaggggcag	ctggagctcg	agaggcaact	cctccggcgc	ggtgatgtcg	70080
agcttgcgg	acacgcgggt	cagggtcgtc	tccaccgtgc	tcatcgtgat	gaacaacttg	70140
gccgagattt	cacggttgg	cagacccttg	gccgccagtg	cggcaactcg	gcgctcggac	70200
tcgctcagat	tggcgccgac	gtccgctccg	cggaaattcga	gcgccgagga	catgccaccc	70260
tcgggggagg	gacgatggct	ggagccgatc	ggctcggacg	ggacctccgc	actgcaatcg	70320
cctgcgatct	gccgcgccat	atggcggatg	gcgtcggcac	gcctgcccac	gcccagttcc	70380
tcgtagggtg	acgccaggtc	agcaggagcc	tggccaggtt	gcagccgggt	cccggctctc	70440
tgtaacggct	cggcagcctg	gatgagcagt	cggtgtccgtt	cggccgggtc	ggcgaacatc	70500
gcgcggacgc	gcagcactgc	accgtccgtc	gccgcgccta	tggcgccgtt	cgcgctgtcg	70560
tactcgccca	gcatccgttc	cgcctgctcc	cgatcgttga	gccggagcca	ggcatggggc	70620
gagtcacact	gccaggggcag	tictgcccgc	ggagccagac	cccagcgctc	cgcgagccgg	70680
ccgatgctga	ggaagtcgga	gagcgcgagg	tggggccgg	tgacggccag	ggcgtagtgg	70740
ccgcgggcac	ggagatacgg	gagcccgtag	acactccgga	acagcgcttc	gggaaccggg	70800
cgggtccagca	gatgagcgac	gtccttgtaa	cgtcccattc	cgggtgtagac	agtcatcagg	70860
acggtcagcg	ggccgcccgt	cagccagggt	ctggacgggt	cggcgaggcc	gtccaggggac	70920
atccatcgca	acgtctcggc	ctcggtcagc	tggccctgtc	tcagcgcgat	atcggtcgc	70980
acggcgccga	acagccgttg	ccagcccggg	ataccccgca	cggtcgcgtt	cttcaggaaa	71040
acgtcgcacc	acgtagccgc	cagatccagc	cggccgaccc	gcgtgagcga	gttcagctcg	71100
gtgaggatga	ggctgagcgt	catgtcggac	agcggcggtg	tcgcgagcag	tttctccgag	71160
tcctggatat	ccccgggctt	gcgtcccagc	tccttgatcc	aagtggccag	cggccccagc	71220
gcgtcgtcgc	gggagggtgc	atcggcgcag	tcctttccgg	acagaccgtc	cgccagagcg	71280
cgggatccgg	cacaccaggc	cgccggcatg	ccggtcatcg	gggggaagaa	ccacagccac	71340
gtgttgcgga	cgaccgtcag	gtccgttcta	ctgcgaagac	cgcgagggtt	gggcccgtacc	71400
tccgcgagca	gttctcccgc	ttcttccacg	cggcccaggc	tgaccagcag	ttggatcagc	71460
agaacggcat	cgacggggca	gagctcgggt	cccgggtgcc	gctccccgca	gtagccgtcg	71520
agatggtggc	gttcgacgga	acaggggtcg	acgcgccacc	tgacgagtgc	ccgttcagg	71580
cggatgtggc	cccgtctcca	ggagtccgtg	gaggcgtcat	gggcccagtt	gaggtagcgc	71640
ccggcctgtt	cggcgtcgtc	cgagtccaac	gcctcctcgg	cggcgtgccc	cagggtccc	71700
acatgccagg	gttccgtcgc	cgagcccgtc	tcgagcaggt	ggcgggcgat	cgtacggctg	71760
ccgacgccgt	gcccactcag	cagttccgcg	gcccgggtgg	gcagttcggc	gcgctgcttg	71820
gggcccagta	tgttcagggt	cgcgcgctcg	accaagggtt	gctggaaacg	gtagccgtcg	71880
accagtcggc	ccgaggccaa	cgaaggata	cgcgcgcgga	tcctggcgcc	gttcagccc	71940
aggagctcct	ccaacagttc	cggcctggag	tcctggcccc	ggaccgcgat	gcccgtggcg	72000
agggacacca	cgcgggggtc	gttgcctcgc	acgcagttga	ccgcggcctg	cgcaagagg	72060
ccgtcggcgg	caggccacgg	ggcggtttgg	cctgcggcgt	tgcggacccg	gtgttcttcc	72120

```

aacagcgccc gcacgagcag ggggttgccg cgcctcagcc ggaacacgtc gtccaggaag 72180
gtgtccctccg ccggccggcc ctccaggccg ccgaccaggt cgacgacatg gtcccgggtc 72240
attgggcgca gcgcgatccg gtggagattg ggctgccgca ggagctcgca gtggaactcc 72300
ggcccagtg atgtgcggag tgcctgtacg acgatcagca tcagcctgct ggaccggagc 72360
ctggcccgtg tggcctccag cagccagcgc cagctcaggc tgtcgagatc ctgtaggctc 72420
tcgaggcaga cgaccaccgg tgaccggtcg gccaggggct cgagtcggcc gcagaactcc 72480
acgaactcgg cgttttgtgc cgaactcatc gagctcatcc tgggaacatt gtcgaatcca 72540
aggtcgcggg cgttcaccac gaccgctccg gaggccttca catgctcgcc gaaatttacc 72600
agtaattcgc ttttcccgca gtaggcaccg ccctccaata ccacggtcac agccttgccg 72660
atctcgcatc cgacaagcaa ggatttcagt agatcaagtt ccgagtcacc cccgaagaga 72720
tgcatccgaa ttgaatcccc aatctccacc acgaaatgag tgccacgatc gactccggtt 72780
gcaaatcggg ccggccggcg ggttggttgc catacggttc gcctcgctcg tggccgaatc 72840
taagcgctgt cagcggcgga ttggggcact acaccgggca agtaagcggc aactcaggca 72900
ggtgacgtgc cgcccggctc gactggacgc ccgggttgca gagcccgcgg ttgagcgctt 72960
cggaggcactc gcttttcag aagacgccct ggtgtcggcc gagcccgcgg ttgagcgctt 73020
ccggccactt ctggccggcg cccgaatcgt cagcaccgaa accggtcgac accaggatcc 73080
atccgagacc caggcgcgct gcacgatcgg cgggagtga cgtctccgtc gactccaacc 73140
gcccgcgcga ccgttcaagg caccgagtc gtggggtcgg tcagccggtt gatcagcacc 73200
tcccgcacaa agggggacgt cagcggacg gctcggttac tccgtgctcg ccgtcaggac 73260
ggacaggcag tgcggagtt ccccgccctc cgacggccgc catgggattc gacgacaagg 73320
agcggccatc cccgctcgc gggccgacgg tgaccgggga ccagatctgg ctggagatca 73380
tccagagcgc actcgaccgt gcaccggctc ctacggcgcg gcctgacac gctacgtgca 73440
caccgaaggc gtcacggtca tcgaggtcaa ccagccggac taggccacc gccgcccagc 73500
cggcaagacc gacgctcgac gcggcgccgc cgcccaagcg gtgctgtccg gccgcccac 73560
cgccaacgcc aagaccggcg gcagagacaa cctgaacgg atggtcagcg aggcattcct 73620
cgccgcactc ggccggctca gcccgttga gtcattcctc gccaggacc aacgccgcag 73680
gttcaaccgc ggccggcacc gccaaagcaa cgggtcgacg tcacatgtcg ggaacacccc 73740
gccgtcagcc acgtactggc ggagggtcag gggccgaagg cactggttct ggctcccgga 73800
aacgatgtga gcgtgcccc gggtcaggtt tggatccggg cacttgcgtt gtcacctgcg 73860
ggagtgtcg ggcactccca tcgcggcgaa caacgcgtc gccgcaccac gtacatccga 73920
tgctcgatc gcgcggagag cctgagcggc ctggggcata cagccacgc actcgactgg 73980
gtgagctgca aggcgcgctc cgctcgtcc gtggcctccg tcggacggcc gagacggtga 74040
aggacgtcga ccgaacgtc cgagggccag cgcgacgtt ccccgatcc cgcgtctcgt 74100
cgcaactg ccggccgta acccgctctt ggaccaccg atggtagcgc ctgcccggc 74160
tccaggggag gattggtcgg cagcgcctt tggattgcc cgcgatgctg attctggtgc 74220
ctgaccacaa ccttcgagcg gatccaggac gtggaacct agctgctcct tcgtgtggtc 74280
cgctgtcaag cccctctgca cgtgacgtgc atgaaatctt ccgatgcagg gtgcgtttga 74340
ac

```

<210> 2  
 <211> 6532  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 2  
 Val Leu Ser Ala Ala Asp Asp Ala Ile Ala Ile Ile Gly Met Ser Cys  
 1 5 10 15  
 Arg Leu Pro Arg Ala Val Asn Pro Gln Glu Phe Trp Glu Leu Leu Arg  
 20 25 30  
 Asn Gly Glu Ser Gly Ile Thr Glu Val Pro Pro Gln Arg Trp Asp Ala  
 35 40 45  
 Asn Ser Leu Phe Asp Ala Glu Arg Ser Thr Pro Gly Thr Met Asn Thr  
 50 55 60  
 Arg Trp Gly Gly Phe Ile Asp Gly Val Asp Gln Phe Asp Pro Gly Phe  
 65 70 75 80  
 Phe Gly Ile Ser Ser Arg Glu Ala Val Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg  
 85 90 95  
 Leu Val Leu Glu Leu Ser Trp Glu Ala Leu Glu Asp Ala Arg Ile Val  
 100 105 110  
 Pro Glu Arg Leu Arg His Thr Ala Thr Gly Val Phe Val Gly Ala Ile



Trp	Asp	115	Tyr	Ala	Ser	Leu	120	Met	Ser	Ala	Arg	Gly	125	Arg	Glu	Ala	Val
130	130					135						140					
Thr	His	His	Thr	Val	Thr	Gly	Thr	His	Arg	Ser	Ile	Ile	Ala	Asn	Arg		
145					150					155					160		
Val	Ser	Tyr	Ala	Leu	Gly	Leu	Gln	Gly	Pro	Ser	Met	Ala	Val	Asp	Ser		
				165					170					175			
Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Leu	Val	Ser	Val	His	Leu	Ala	Cys	Glu	Ser	Leu		
			180					185					190				
Arg	Arg	Gly	Glu	Ser	Thr	Leu	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Val	Asn	Leu	Asn		
		195				200						205					
Leu	Val	Pro	Glu	Ser	Thr	Ile	Gly	Met	Ala	Lys	Phe	Gly	Gly	Leu	Ser		
210					215						220						
Pro	Asp	Gly	Arg	Cys	Phe	Thr	Phe	Asp	Thr	Arg	Ala	Asn	Gly	Tyr	Val		
225					230					235					240		
Arg	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Val	Leu	Lys	Pro	Leu	Ala	Asp	Ala		
			245						250					255			
Ile	Ala	Asp	Gln	Asp	Pro	Ile	Tyr	Cys	Val	Ile	Arg	Gly	Ser	Ala	Val		
		260						265					270				
Asn	Asn	Asp	Gly	Ser	Gly	Glu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Asn	Ser	Gln	Ala		
		275					280					285					
Gln	Ala	Ala	Val	Leu	Arg	Glu	Ala	Tyr	Arg	Arg	Ala	Gly	Val	Asp	Pro		
290					295						300						
Ala	Gln	Val	Gln	Tyr	Val	Glu	Leu	His	Gly	Thr	Gly	Thr	Pro	Val	Gly		
305					310					315					320		
Asp	Pro	Ile	Glu	Ala	Glu	Ala	Leu	Gly	Ala	Val	Ile	Gly	Ala	Ala	Arg		
			325						330					335			
Pro	Pro	Gly	Asp	Pro	Leu	Trp	Val	Gly	Ser	Ala	Lys	Thr	Asn	Ile	Gly		
		340						345					350				
His	Leu	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Ile	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Val	Val	Leu		
		355					360					365					
Ser	Ile	Ser	His	Arg	Glu	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Asn	Phe	Ala	Thr	Ala		
370					375						380						
Asn	Pro	Arg	Ile	Pro	Leu	Asp	Ser	Leu	Asn	Leu	Arg	Val	Gly	Asp	Glu		
385					390					395					400		
Leu	Thr	Ser	Trp	Pro	Ser	Ala	Gly	Arg	Pro	Met	Leu	Ala	Gly	Val	Ser		
			405						410					415			
Ala	Phe	Gly	Met	Gly	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Ala	Val	Val	Glu	Gln	Ser		
		420						425					430				
Pro	Val	Ala	Ala	Arg	Gln	Ile	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Thr	Pro	Thr	Asp		
		435					440					445					
Gln	Gly	Gly	Pro	Val	Pro	Trp	Leu	Leu	Ser	Gly	Gly	Ser	Val	Ala	Ala		
450					455						460						
Val	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Arg	Leu	Leu	Ser	His	Leu	Glu	Gly	Arg	Ser		
465					470					475					480		
Gly	Leu	Arg	Ala	Val	Asp	Val	Gly	Trp	Ser	Leu	Ala	Thr	Thr	Arg	Ser		
			485						490					495			
Val	Phe	Pro	His	Arg	Ala	Val	Val	Val	Ala	Asp	Asp	Gly	Gly	Tyr	Gly		
			500					505					510				
Gln	Ser	Leu	Ala	Ala	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Val	Asp	Ala	Gly	Val	Val		
		515					520					525					
Glu	Gly	Leu	Ala	Asp	Val	Ser	Gly	Lys	Thr	Val	Phe	Val	Phe	Pro	Gly		
530					535						540						
Gln	Gly	Ser	Gln	Trp	Val	Gly	Met	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Asp	Gly	Ser		
545					550					555					560		
Glu	Val	Phe	Ala	Glu	His	Met	Ala	Ala	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Glu	Pro		
			565						570					575			
Phe	Val	Gly	Trp	Ser	Leu	Glu	Asp	Val	Leu	Arg	Gln	Val	Asp	Gly	Thr		
			580					585					590				
Trp	Ser	Leu	Asp	Arg	Val	Asp	Val	Val	Gln	Pro	Val	Leu	Trp	Ala	Val		
		595					600					605					

Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala  
 610 615 620  
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala  
 625 630 635 640  
 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser  
 645 650 655  
 Arg Ala Ile Ala Glu Ala Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile  
 660 665 670  
 Ala Ala Pro Ala Thr Glu Val Thr Ala Leu Ile Thr Pro Trp Gly Arg  
 675 680 685  
 Gln Ile Thr Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala  
 690 695 700  
 Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg  
 705 710 715 720  
 Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro  
 725 730 735  
 His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile  
 740 745 750  
 Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala  
 755 760 765  
 Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu  
 770 775 780  
 Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln  
 785 790 795 800  
 Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Thr  
 805 810 815  
 Ala Ile Gln Glu Thr Leu Asp Val Thr Asp Thr Ala Ala Val Ala Thr  
 820 825 830  
 Gly Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Ser Leu Arg Arg Phe Gln Leu Ala  
 835 840 845  
 Leu Ala Glu Leu Val Thr Arg Gly Leu Thr Pro His Trp Pro Ala Leu  
 850 855 860  
 Tyr Pro Asp Ala Arg His Thr Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg  
 865 870 875 880  
 Glu Arg Tyr Trp Val Gly Ser Ser Ser Val Arg Asp Ala Ala Pro Ala  
 885 890 895  
 Pro Gln Pro Asp Pro Ala Thr Gly Arg Ala Ala Gly Pro Ala Ser Gly  
 900 905 910  
 Arg Ala Ala Val Asp Gly Gly Asp Gly Pro Ala Glu Leu Leu Ala Leu  
 915 920 925  
 Val Arg Ala His Val Ala Val Val Leu Gly Glu Thr Thr Pro Asp Ser  
 930 935 940  
 Val Asp Pro Lys Leu Thr Phe Lys Gln Leu Gly Phe Asp Ser Val Met  
 945 950 955 960  
 Ser Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ser Ser Ala Thr Gly Ser Ser Leu  
 965 970 975  
 Pro Ser Thr Val Leu Phe Asn His Pro Thr Pro Asp Arg Leu Ala Arg  
 980 985 990  
 His Leu Ser Ala Glu Ala Ser Ser Gln Val Glu Gly Ala His Asp Ala  
 995 1000 1005  
 Ala Pro Thr Gly Ala Ala Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Gly  
 1010 1015 1020  
 Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Ala Ser Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu  
 1025 1030 1035 1040  
 Val Thr Ser Gly Gly Asp Ala Ile Ser Gly Phe Pro Thr Asp Arg Gly  
 1045 1050 1055  
 Trp Asp Leu Glu Val Met Tyr Asp Pro Asp His Arg Arg Pro Gly Thr  
 1060 1065 1070  
 Ser Ser Thr Arg Glu Gly Gly Phe Leu Tyr Glu Ala Gly Asp Phe Asp  
 1075 1080 1085  
 Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Ser Ala Met Asp Pro

1090 1095 1100  
 Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Val Glu Arg Ala  
 1105 1110 1115 1120  
 Gly Ile Asp Pro Leu Ser Leu His Gly Thr Arg Ala Gly Val Phe Val  
 1125 1130 1135  
 Gly Ala Met Ala Gln Glu Tyr Gly Pro Arg Leu Asp Glu Gly Ala Asp  
 1140 1145 1150  
 Gly Tyr Glu Gly Phe Leu Leu Thr Gly Gly Leu Thr Ser Val Leu Ser  
 1155 1160 1165  
 Gly Arg Leu Ala Tyr Ser Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val  
 1170 1175 1180  
 Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Val His Met Ala Ala Gln  
 1185 1190 1195 1200  
 Ala Leu Arg Gln Gly Gln Cys Ser Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr  
 1205 1210 1215  
 Val Met Ser Gly Pro Gly Ile Phe Leu Glu Phe Ser Arg Gln Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Leu Ala Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Ala Gly Ala Asp Gly  
 1235 1240 1245  
 Thr Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Val Leu Glu Arg Leu Ser  
 1250 1255 1260  
 Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser  
 1265 1270 1275 1280  
 Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly  
 1285 1290 1295  
 Leu Ala Gln Glu Arg Val Ile Arg Glu Ala Leu Thr Asp Ala Gly Leu  
 1300 1305 1310  
 Ser Pro Ala Asp Val Asp Leu Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr  
 1315 1320 1325  
 Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln  
 1330 1335 1340  
 Gly Arg Pro Ala Asp Arg Pro Leu Arg Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn  
 1345 1350 1355 1360  
 Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Thr  
 1365 1370 1375  
 Val Met Ala Val Arg His Ala Thr Met Pro Gln Thr Leu His Val Asp  
 1380 1385 1390  
 Ala Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu  
 1395 1400 1405  
 Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Glu Ser Asp His Pro Arg Arg Ala Ala  
 1410 1415 1420  
 Val Ser Ser Phe Gly Ile Ser Gly Thr Asn Ala His Val Val Val Glu  
 1425 1430 1435 1440  
 Gln Pro Pro Ala Glu Val Ser Ala Val Thr Gly Pro Ser Pro Met Ala  
 1445 1450 1455  
 Pro Asp Glu Ala Val Pro Ala Pro Gly Gln Pro Val Pro Trp Leu Leu  
 1460 1465 1470  
 Ser Gly Lys Ser Pro Glu Ala Val Arg Glu Gln Ala Ala Arg Leu Arg  
 1475 1480 1485  
 Ser Tyr Leu Ala Asp Arg Pro Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ile Gly Trp  
 1490 1495 1500  
 Ser Leu Ala Ser Thr Arg Ser Ala Phe Glu His Arg Thr Val Val Val  
 1505 1510 1515 1520  
 Ala Ala Asp His Gly Gln Phe Arg Glu Ala Leu Gly Ala Ala Ala Ala  
 1525 1530 1535  
 Gly Ser Ala Asp Ala Arg Val Val Glu Gly Val Ala Asp Ile Asp Gly  
 1540 1545 1550  
 Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly Gln Gly Ala Gln Trp Ala Gly Met  
 1555 1560 1565  
 Ala Gly Glu Leu Leu Asp Ser Ser Glu Val Phe Ala Ala Arg Met Ala  
 1570 1575 1580

Asp Cys Ala Arg Ala Leu Ala Pro Phe Val Gly Trp Ser Leu Gln Asp  
 1585 1590 1595 1600  
 Val Val Arg Gln Ala Glu Gly Ala Pro Pro Leu Asp Arg Val Asp Val  
 1605 1610 1615  
 Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Asp Leu Trp  
 1620 1625 1630  
 Arg Ala His Gly Val Glu Pro Ser Ala Val Val Gly His Ser Gln Gly  
 1635 1640 1645  
 Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Glu Asp Ala  
 1650 1655 1660  
 Ala Arg Val Val Ser Leu Arg Ser Arg Ala Ile Ala Glu Val Leu Ala  
 1665 1670 1675 1680  
 Gly His Gly Gly Met Leu Ser Val Thr Ala Ala Arg Glu Gln Val Glu  
 1685 1690 1695  
 Glu Trp Leu Leu Pro Trp Glu Gly Arg Ile Ser Leu Ala Thr Ile Asn  
 1700 1705 1710  
 Gly Thr Glu Ser Val Val Val Ala Gly Asp Pro Asp Ala Leu Ala Glu  
 1715 1720 1725  
 Phe Arg Ala Trp Leu Gly Asn Arg Gln Ile Arg Ser Arg Thr Leu Pro  
 1730 1735 1740  
 Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ala Gln Val Glu Ala Val His Gln Arg  
 1745 1750 1755 1760  
 Leu Leu Asp Asp Leu Ala Pro Ile Arg Pro Arg Thr Cys Arg Thr Pro  
 1765 1770 1775  
 Leu Leu Ser Ser Val Thr Gly Gln Trp Leu Asp Thr Ala Ser Met Asp  
 1780 1785 1790  
 Ala Glu Tyr Trp Tyr Gln Asn Leu Arg Arg Thr Val Glu Phe Ala Ala  
 1795 1800 1805  
 Ala Thr Arg Thr Leu Ala Asp Gly Gly His Arg Ile Phe Ile Glu Val  
 1810 1815 1820  
 Ser Ser His Pro Val Leu Val Gly Ala Ile Arg Glu Thr Leu Glu Ala  
 1825 1830 1835 1840  
 Val Glu Val Gln Ala Ala Val Ala Gly Ser Leu Arg Arg Asp Asp Gly  
 1845 1850 1855  
 Gly Leu Arg Arg Phe Arg Leu Ser Leu Ala Ala Leu Val Thr Arg Gly  
 1860 1865 1870  
 Leu Ala Pro Asp Trp Ser Met Leu Cys Pro Gly Val Ser Arg Thr Asp  
 1875 1880 1885  
 Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Ser Arg Tyr Trp Ile Thr Ala Phe  
 1890 1895 1900  
 Ser Gly Ser Arg Ser Ala Gly Glu Leu Asn Ala Ala Asp Ser Arg Phe  
 1905 1910 1915 1920  
 Trp Glu Ala Val Asp Ser Glu Asp Pro Gly Arg Leu Ala Glu Val Leu  
 1925 1930 1935  
 Ser Leu Asp Asp Ala Ser Leu Glu Pro Val Phe Leu Ala Leu Ser  
 1940 1945 1950  
 Ser Trp Arg Arg Arg His Arg Val Arg Ser Thr Leu Asp Asp Trp Arg  
 1955 1960 1965  
 Tyr Arg Val Thr Trp Gln Pro Leu Pro Gly Ala Ala Val Pro Leu Thr  
 1970 1975 1980  
 Ala Ala Thr Leu Gly Gly Thr Trp Leu Val Ala Val Pro His Glu Asp  
 1985 1990 1995 2000  
 Ala Tyr Val Ser Gln Val Leu Arg Gly Leu Gly Asp Arg Gly Ala Thr  
 2005 2010 2015  
 Val Ile Thr Leu Arg Ala Asp Asp Pro Arg His Gly Pro Leu Ala Glu  
 2020 2025 2030  
 Arg Val Arg Glu Ala Leu Ala Gly Ala Gly Glu Ile Thr Gly Val Leu  
 2035 2040 2045  
 Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Arg Pro His Pro Glu His Pro Val Leu  
 2050 2055 2060  
 Pro Met Gly Leu Ala Leu Asn Thr Ala Leu Val Arg Ala Leu Val Asp

2065                      2070                      2075                      2080  
 Lys Asp Val Arg Ala Pro Leu Trp Cys Ala Thr Arg Gly Ala Val Ser  
                                  2085                      2090                      2095  
 Val Gly Arg Ser Asp Arg Leu Gly Ser Pro Ala Gln Ala Met Val Trp  
                                  2100                      2105                      2110  
 Gly Leu Gly Leu Val Ala Ala Leu Glu His Pro Arg His Trp Gly Gly  
                                  2115                      2120                      2125  
 Leu Val Asp Leu Pro Glu Thr Val Asp Glu Arg Val Leu Asn Arg Leu  
                                  2130                      2135                      2140  
 Val Thr Val Ile Ser Gly Gln Arg Val His Gly Gln Gly Ala Pro Gly  
 2145                      2150                      2155                      2160  
 Gln Asp Gly Glu Asn Pro Gly Asp Glu Asp Gln Leu Ala Val Arg Ala  
                                  2165                      2170                      2175  
 Ser Gly Val Phe Ala Arg Arg Leu Ser His Ala Pro Val Ser Gly Ser  
                                  2180                      2185                      2190  
 Arg Asn Arg Glu Trp Thr Pro Arg Gly Thr Val Leu Val Thr Gly Gly  
                                  2195                      2200                      2205  
 Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gln Val Ala Arg Trp Leu Ala Arg Asn Gly  
                                  2210                      2215                      2220  
 Ala Glu His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly Arg Asp Ala Glu Gly  
 2225                      2230                      2235                      2240  
 Ala Ala Glu Leu Ala Ala Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Arg Val Thr  
                                  2245                      2250                      2255  
 Val Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Arg Leu Leu  
                                  2260                      2265                      2270  
 Ala Gly Val Pro Asp Glu Leu Pro Leu Thr Ala Val Ile His Ala Ala  
                                  2275                      2280                      2285  
 Gly Val Val Thr Thr Ala Pro Leu Asp Ser Thr Gly Pro Glu Glu Leu  
                                  2290                      2295                      2300  
 Ala Glu Val Leu Ala Gly Lys Val Ala Gly Ala Ala His Leu Asp Ala  
 2305                      2310                      2315                      2320  
 Leu Leu Gly Asp Arg Gln Leu Asp Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Asn  
                                  2325                      2330                      2335  
 Ala Gly Val Trp Gly Ser Gly Gly Gln Ala Ala Tyr Ala Ala Asn  
                                  2340                      2345                      2350  
 Ala Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Gln Gln Arg Ser Ser Met Gly Gln Thr  
                                  2355                      2360                      2365  
 Ala Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Gly Gly Ala Gly Met Ala Ala  
                                  2370                      2375                      2380  
 Glu Glu Gly Phe Lys Glu Arg Leu Arg Arg Arg Gly Ile Ile Glu Met  
 2385                      2390                      2395                      2400  
 Asp Pro Glu Leu Ala Val Thr Ala Leu Val Gln Ala Val Glu Ser Gly  
                                  2405                      2410                      2415  
 Glu Ala Ser Ile Ala Val Ala Asp Val Asp Trp Ala Arg Phe Val Pro  
                                  2420                      2425                      2430  
 Gly Phe Thr Ser Asn Arg Pro Ser Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Glu  
                                  2435                      2440                      2445  
 Val Arg Asp Ala Leu Arg Glu Ala Asp Ser Arg Pro Ala Val Asp Gln  
                                  2450                      2455                      2460  
 Gly Gly Ser Ala Leu Ala Thr Arg Leu Ala Gly Leu Ser Val Leu Glu  
 2465                      2470                      2475                      2480  
 Arg Glu Arg Val Leu Leu Asn Leu Val Arg Thr Glu Val Ala Ser Val  
                                  2485                      2490                      2495  
 Leu Gly His Thr Thr Ala Asp Met Val Asp Ala Arg Arg Pro Phe Arg  
                                  2500                      2505                      2510  
 Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Ile Ala Val Glu Phe Arg Gly Arg Leu  
                                  2515                      2520                      2525  
 Asn Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Ser Val Ala Phe Asp His  
                                  2530                      2535                      2540  
 Pro Thr Pro Ala Glu Leu Ala Gly His Leu Arg Glu Leu Phe Ala Gly  
 2545                      2550                      2555                      2560

Ser Arg Gly Asp Thr Ala Met Pro Val Ser Val Thr Thr Ala Gly Asp  
 2565 2570 2575  
 Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Tyr Pro Gly Gly  
 2580 2585 2590  
 Val Arg Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Arg Asp  
 2595 2600 2605  
 Ala Ile Thr Asp Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp Ile Glu Ser Leu  
 2610 2615 2620  
 Tyr Asp Pro Asp Pro Gly Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Arg Gly  
 2625 2630 2635 2640  
 Gly Phe Leu Asp Asp Ala Ala Ala Phe Asp Pro Ala Phe Phe Arg Ile  
 2645 2650 2655  
 Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu  
 2660 2665 2670  
 Glu Met Thr Trp Glu Thr Leu Glu Arg Ala Leu Ile Asp Pro Thr Thr  
 2675 2680 2685  
 Leu Lys Gly Ser Gln Ala Gly Val Phe Ile Gly Thr Ala His Pro Gly  
 2690 2695 2700  
 Tyr Gly Glu Gly Ile His His Glu Ser Gln Gly Val Glu Gly Gln Gln  
 2705 2710 2715 2720  
 Leu Phe Gly Gly Ser Ala Ala Val Ala Ala Gly Arg Ile Ala Tyr Thr  
 2725 2730 2735  
 Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr Met Cys Ser Ser  
 2740 2745 2750  
 Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr Gly Glu  
 2755 2760 2765  
 Ser Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ala Arg Pro Thr  
 2770 2775 2780  
 Ala Phe Thr Glu Phe Ser Arg His Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg  
 2785 2790 2795 2800  
 Cys Lys Ser Phe Ser Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly  
 2805 2810 2815  
 Ala Gly Val Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly  
 2820 2825 2830  
 His Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala Ile Asn Gln Asp Gly  
 2835 2840 2845  
 Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val  
 2850 2855 2860  
 Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Ser Leu Ser Pro Ala Asp Val Ala  
 2865 2870 2875 2880  
 Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu  
 2885 2890 2895  
 Ala Gln Ala Leu Ile Ala Ala Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Thr Asp Arg  
 2900 2905 2910  
 Pro Leu Arg Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ser  
 2915 2920 2925  
 Ala Ala Ala Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Ile Arg His  
 2930 2935 2940  
 Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Ala Glu Gln Pro Ser Arg His Val  
 2945 2950 2955 2960  
 Asp Trp Ser Ala Gly Ser Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp  
 2965 2970 2975  
 Pro Asp Asn Asp Gln Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Gly  
 2980 2985 2990  
 Ser Gly Thr Asn Ala His Met Ile Glu Gln Ala Pro Ala Pro Asp  
 2995 3000 3005  
 Glu Pro Glu His Thr Asp Gly Thr Ser Arg Thr Ser Gly Glu Ser Gly  
 3010 3015 3020  
 Ala Glu Gln Ala Arg Pro Leu Pro Met Val Pro Trp Val Leu Ser Ala  
 3025 3030 3035 3040  
 Arg Ser Asp Thr Ala Leu Arg Ala Gln Ala Arg Arg Leu Arg Ala Tyr

3045 3050 3055  
 Ala Ala Ala Ala Glu Ala Gly Ser Ile Cys Asp Ile Gly Trp Ala Leu  
 3060 3065 3070  
 Ala Thr Thr Arg Ala Thr Leu Asp Asp Arg Ala Val Val Val Ala Ala  
 3075 3080 3085  
 Glu Arg Glu Gly Phe Leu Thr Ala Leu Asp Ala Leu Ala Glu Asp Arg  
 3090 3095 3100  
 Thr Ala Pro Gly Leu Val Arg Gly Ala Ala Gly Thr Gly Val Arg Ser  
 3105 3110 3115 3120  
 Ala Phe Leu Phe Ser Gly Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly Arg  
 3125 3130 3135  
 Glu Leu Tyr Asp Thr Ser Leu Val Phe Ala Glu Ala Leu Asp Glu Val  
 3140 3145 3150  
 Cys Ala Gln Leu Asp Gly His Leu Asp Arg Pro Leu Leu Arg Val Leu  
 3155 3160 3165  
 Phe Ala Ala Glu Gly Ser Asp Asp Ala Ser Met Leu Asp Gln Thr Ala  
 3170 3175 3180  
 Phe Thr Gln Ala Ala Leu Phe Ala Val Glu Val Ala Leu Phe Arg Leu  
 3185 3190 3195 3200  
 Val Trp Ser Trp Gly Leu Arg Pro Asp Phe Leu Ile Gly His Ser Val  
 3205 3210 3215  
 Gly Glu Val Ala Ala Ala His Val Ser Gly Val Leu Ser Leu Ala Asp  
 3220 3225 3230  
 Ala Ala Thr Leu Val Val Ala Arg Gly Arg Leu Met Gln Ala Leu Pro  
 3235 3240 3245  
 Ser Gly Gly Ala Met Val Ala Leu Gln Ala Gly Glu Glu Glu Val Arg  
 3250 3255 3260  
 Leu Ser Leu Ala Gly Leu Glu Asp Val Val Gly Val Ala Ala Leu Asn  
 3265 3270 3275 3280  
 Gly Pro Ala Ser Thr Val Ile Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Pro  
 3285 3290 3295  
 Val Ala Ala His Trp Arg Ala Gln Gly Arg Lys Thr Arg Arg Leu Lys  
 3300 3305 3310  
 Val Ser His Ala Phe His Ser Pro Arg Met Glu Pro Met Leu His Arg  
 3315 3320 3325  
 Phe His Ala Val Leu Lys Thr Leu Ser Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro  
 3330 3335 3340  
 Val Val Ser Asn Val Thr Gly Arg Pro Ala Glu Arg Thr Glu Leu Cys  
 3345 3350 3355 3360  
 Ala Ala Asp Tyr Trp Val Arg His Val Arg His Thr Val Arg Phe His  
 3365 3370 3375  
 Asp Gly Ile Arg Ala Leu Glu Ala Glu Gly Val Ser Ala Phe Leu Glu  
 3380 3385 3390  
 Leu Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Met Val Arg Asp Cys Leu Asp  
 3395 3400 3405  
 Thr Ser Arg Pro Val Val Thr Ala Pro Val Leu Arg Arg Asp Arg Thr  
 3410 3415 3420  
 Asp Val Ser Ala Ala Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His Gly His Gly  
 3425 3430 3435 3440  
 Val Pro Val Asp Trp Ala Ser Leu Phe Ala Gly Ser Thr Ala Arg Ala  
 3445 3450 3455  
 Val Glu Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Glu His Phe Trp Leu Asp  
 3460 3465 3470  
 Ser Val Thr Gly Ser Ser Asp Met Ser Thr Ala Gly Leu Ala Ser Pro  
 3475 3480 3485  
 Asp His Pro Leu Leu Gly Ala Val Thr Thr Val Ala Gly Glu Asp Gly  
 3490 3495 3500  
 Leu Leu Phe Thr Gly Asn Leu Ser Val Arg Thr His Pro Trp Leu Ala  
 3505 3510 3515 3520  
 Asp His Arg Ile Thr Gly Ser Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Leu  
 3525 3530 3535

Glu Leu Ala Val Gln Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Gly Arg Val Glu  
 3540 3545 3550  
 Asp Leu Thr Leu Leu Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Glu Gly Ser Val  
 3555 3560 3565  
 Arg Val Gln Met Lys Val Gly Glu Pro Asp Ala Thr Gly Arg Arg Thr  
 3570 3575 3580  
 Ile Glu Val Tyr Ser Ser Asp Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Trp  
 3585 3590 3595 3600  
 Val Leu Asn Ala Ser Gly Met Leu Ala Gly Glu Pro Val Glu Ala Pro  
 3605 3610 3615  
 Pro Ser Leu Thr Thr Trp Pro Pro Glu Gly Ala Val Pro Val Pro Leu  
 3620 3625 3630  
 Asp Gly Phe His Asp Arg Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro  
 3635 3640 3645  
 Thr Phe Arg Gly Leu Ser Ala Ala Trp Ser Arg Gly Asp Glu Ile Phe  
 3650 3655 3660  
 Ala Glu Ala Ala Leu Pro Ser Gly His Arg Gln Asp Ala Ala Arg Tyr  
 3665 3670 3675 3680  
 Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Met Glu Leu  
 3685 3690 3695  
 Arg Glu Pro Arg Pro Ala Gly Asp Gly Val Arg Leu Pro Phe Ala Trp  
 3700 3705 3710  
 Asn Gly Phe Ser Leu His Ala Ser Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Arg  
 3715 3720 3725  
 Leu Ala Pro Thr Gly Ala Asp Ala Leu Ser Val Thr Leu Ala Asp Ala  
 3730 3735 3740  
 Ile Gly Arg Pro Val Ala Ser Ala Arg Ser Leu Ala Leu Arg Glu Leu  
 3745 3750 3755 3760  
 Ser Ser Asp Leu Leu Arg Pro Ala Ser Val Ser Tyr Gly Asp Ser Leu  
 3765 3770 3775  
 Phe Arg Thr Ala Trp Ile Pro Ala Leu Val Gly Pro Glu Ala Glu Ser  
 3780 3785 3790  
 Gly Pro Val Arg Pro Ser Ala Gly Trp Ala Val Leu Gly Pro Asp Pro  
 3795 3800 3805  
 Leu Gly Ala Ala Asn Ala Leu Asn Leu Thr Gly Thr Ser Cys Ser Cys  
 3810 3815 3820  
 Tyr Pro Asp Leu Ala Ala Leu Ile Ala Ala Val Asp Gly Gly Ala Ala  
 3825 3830 3835 3840  
 Val Pro Glu Ala Val Leu Ala Pro Tyr Ala Ala Glu Pro Ala Pro Asp  
 3845 3850 3855  
 Ala Gly Ser Pro Ala Asp Ala Val Arg Ala Ser Thr Gly Arg Ala Leu  
 3860 3865 3870  
 Gln Leu Leu Gln Ser Trp Leu Ser Glu Asp Arg Leu Glu Arg Ser Arg  
 3875 3880 3885  
 Leu Ile Val Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Thr Asp Glu Gly  
 3890 3895 3900  
 Val Thr Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Arg Gly Leu Val Arg Ser Ala  
 3905 3910 3915 3920  
 Gln Ala Glu His Pro Gly Arg Phe Ser Leu Val Asp Ile Asp Asp Arg  
 3925 3930 3935  
 Glu Glu Ser Trp Ala Val Leu Ser Ala Ala Ala Val Ser Asp Glu Pro  
 3940 3945 3950  
 Gln Leu Ala Leu Arg Cys Gly Gln Met Lys Val Pro Arg Leu Gly Ser  
 3955 3960 3965  
 Val Asp Val Pro Thr Thr Gly Met Pro Glu Met Pro Asp Val Trp Gly  
 3970 3975 3980  
 Val Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Gly  
 3985 3990 3995 4000  
 Leu Val Ala Arg His Leu Val Ala Gly His Gly Val Arg Arg Leu Leu  
 4005 4010 4015  
 Leu Cys Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Val Glu Leu Val



4020 4025 4030  
 Ala Glu Leu Thr Ala Leu Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp  
 4035 4040 4045  
 Ala Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Leu Leu Asp Thr Val Pro Ala  
 4050 4055 4060  
 Thr His Pro Leu Thr Gly Val Val His Thr Ala Gly Val Ile Asp Asp  
 4065 4070 4075 4080  
 Ala Thr Val Thr Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ile Asp Ala Val Leu Arg  
 4085 4090 4095  
 Pro Lys Val Asp Ala Ala Leu Asn Leu His Gln Leu Thr Ala His Leu  
 4100 4105 4110  
 Gly Leu Thr Arg Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Leu Phe Gly  
 4115 4120 4125  
 Gly Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala  
 4130 4135 4140  
 Leu Ala Gln His Arg Arg Ala Asn Gly Leu Asn Ala Gln Ser Leu Ala  
 4145 4150 4155 4160  
 Trp Gly Leu Trp Ala Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Asp Ala  
 4165 4170 4175  
 Ala Asp Leu Ala Arg Val Ala Arg Ser Gly Leu Thr Ala Met Pro Thr  
 4180 4185 4190  
 Gly Asp Gly Leu Ala Leu Leu Asp Thr Ala Gln Arg Val Asp Glu Ala  
 4195 4200 4205  
 Thr Leu Val Thr Ala Ala Leu Asp Thr Arg Ala Leu His Ala Arg Ala  
 4210 4215 4220  
 Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala Leu Phe His Ala Leu Val Pro Val Pro  
 4225 4230 4235 4240  
 Arg Arg Ser Ala Thr Ser Pro Ala Ala Gln Ala Ala Gly Pro Asp Gly  
 4245 4250 4255  
 Leu Arg Gln Arg Leu Ser Gly Leu Val Glu Gly Glu Arg Arg Ala Ala  
 4260 4265 4270  
 Leu Leu Asp Leu Val Cys Gly His Val Ala Arg Val Leu Gly His Ala  
 4275 4280 4285  
 Asp Pro Ser Ser Ile Glu Glu Thr Arg Pro Phe Lys Asp Thr Gly Phe  
 4290 4295 4300  
 Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Val Leu His Gly Ala Thr  
 4305 4310 4315 4320  
 Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Ala  
 4325 4330 4335  
 Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu Asp  
 4340 4345 4350  
 Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Glu Pro Ile Ala  
 4355 4360 4365  
 Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Glu Ser Pro Glu  
 4370 4375 4380  
 Asp Leu Trp Gln Leu Val Ala Asp Gly Arg Asp Ala Ile Ser Asp Phe  
 4385 4390 4395 4400  
 Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Ser Leu Tyr His Pro Asp Pro  
 4405 4410 4415  
 Asp His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ala Gly Gly Phe Leu His Asp  
 4420 4425 4430  
 Ala Ala Asp Phe Asp Pro Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala  
 4435 4440 4445  
 Leu Ala Thr Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu  
 4450 4455 4460  
 Ala Phe Glu His Ala Gly Val Gly Pro Ala Ser Leu Arg Gly Ser Arg  
 4465 4470 4475 4480  
 Thr Gly Val Phe Val Gly Val Met Tyr Asn Asp Tyr Ala Ser Arg Ile  
 4485 4490 4495  
 Arg His Ile Pro Glu Ser Val Glu Gly Gly Leu Thr Thr Asn Ser Ala  
 4500 4505 4510

Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly  
 4515 4520 4525  
 Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu  
 4530 4535 4540  
 His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu  
 4545 4550 4555 4560  
 Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ser Thr Pro Ala Thr Phe Val Glu Phe  
 4565 4570 4575  
 Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala  
 4580 4585 4590  
 Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Leu  
 4595 4600 4605  
 Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala  
 4610 4615 4620  
 Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu  
 4625 4630 4635 4640  
 Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala Leu  
 4645 4650 4655  
 Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His  
 4660 4665 4670  
 Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile  
 4675 4680 4685  
 Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly  
 4690 4695 4700  
 Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Gly Val Ala  
 4705 4710 4715 4720  
 Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Met Gln His Gly Thr Leu Pro Pro  
 4725 4730 4735  
 Thr Leu His Ile Asp Gln Pro Thr Gly Gln Val Asp Trp Ala Thr Gly  
 4740 4745 4750  
 Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Asp Ser Asp Arg  
 4755 4760 4765  
 Pro Arg Arg Val Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala  
 4770 4775 4780  
 His Val Ile Ile Glu His Thr Pro His Thr Pro His Thr Thr Arg Thr  
 4785 4790 4795 4800  
 Ser Gln Ser Ser Gln Ser Pro Gln Ala Pro Gln Thr Val Gln Ala His  
 4805 4810 4815  
 Arg Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr Ser Gln Ala Leu Ala  
 4820 4825 4830  
 Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg Ala Asn Pro Asp Leu  
 4835 4840 4845  
 Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr Thr Arg Ser Val His  
 4850 4855 4860  
 Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg Asp Glu Ala Leu Ala  
 4865 4870 4875 4880  
 Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala Pro His Leu Val Gln  
 4885 4890 4895  
 Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly Gln  
 4900 4905 4910  
 Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser Glu  
 4915 4920 4925  
 Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro Phe  
 4930 4935 4940  
 Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Thr Asp Gly Thr Trp  
 4945 4950 4955 4960  
 Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val Met  
 4965 4970 4975  
 Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala Ala  
 4980 4985 4990  
 Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly

4995 5000 5005  
 Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser Gln  
 5010 5015 5020  
 Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile Ala  
 5025 5030 5035 5040  
 Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala Arg Trp Asn Glu Arg  
 5045 5050 5055  
 Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala Gly  
 5060 5065 5070  
 Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg Gly  
 5075 5080 5085  
 Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro His  
 5090 5095 5100  
 Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile Gln  
 5105 5110 5115 5120  
 Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala Trp  
 5125 5130 5135  
 Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg  
 5140 5145 5150  
 Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln Asp  
 5155 5160 5165  
 His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Ile Gly  
 5170 5175 5180  
 Leu Gln Gln Thr Ile Glu Glu Thr Thr Ala Pro Ala Arg Thr Leu Ser  
 5185 5190 5195 5200  
 Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Thr Leu Arg His Leu Phe Thr Ser Leu  
 5205 5210 5215  
 Ala Gln Ala His Ala His Gly Leu Thr Ile Asp Trp Thr Pro Ala Phe  
 5220 5225 5230  
 Thr His Thr Glu Pro Arg Thr Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln  
 5235 5240 5245  
 His Glu Arg Tyr Trp Leu Glu Asp Gly Ala Pro Lys Ser Gly Asp Val  
 5250 5255 5260  
 Ala Ser Ala Gly Leu Gly Ser Ala Asp His Pro Leu Leu Gly Ala Ala  
 5265 5270 5275 5280  
 Val Pro Leu Pro Asp Ser Gly Gly Phe Leu Phe Thr Gly Gln Leu Ser  
 5285 5290 5295  
 Leu Arg Ser His Pro Trp Phe Ala Asp His Ala Val His Gly Thr Val  
 5300 5305 5310  
 Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Leu Gln Ala Gly Gly  
 5315 5320 5325  
 Arg Leu Gly Cys Gly Leu Leu Glu Glu Leu Thr Leu Glu Ala Pro Leu  
 5330 5335 5340  
 Val Leu Pro Glu Asn Ser Ser Val Gln Leu Gln Leu Val Val Asn Ala  
 5345 5350 5355 5360  
 Pro Asp Ala Gln Asp Asp Ser Gly Gly Arg Thr Phe Ser Val Tyr Ser  
 5365 5370 5375  
 Arg Pro Gln Asp Arg Thr Ala Asp Ala Pro Trp Val Arg His Ala Thr  
 5380 5385 5390  
 Gly Val Val Arg Ser Gly Gly Ala Pro Glu Pro Glu Gly Leu Thr Val  
 5395 5400 5405  
 Trp Pro Pro Thr Gly Ala Val Ala Val Pro Val Glu Asp Phe Tyr Gln  
 5410 5415 5420  
 Val Leu Gly Asp Arg Gly Tyr Asp Tyr Gly Pro Ala Phe Arg Gly Val  
 5425 5430 5435 5440  
 Arg Ala Ala Trp Arg His Gly Asp Val Val Tyr Ala Glu Ala Ala Leu  
 5445 5450 5455  
 Ala Glu Glu Gln Ser Asp Ala Ala Leu Phe His Leu His Pro Ala  
 5460 5465 5470  
 Leu Leu Asp Ser Ala Leu His Gly Met Gly Leu Met Pro Ser Ala Ser  
 5475 5480 5485

Ala Glu Gln Thr Arg Leu Pro Phe Ala Trp Arg Gly Val Thr Leu His  
 5490 5495 5500  
 Ala Val Gly Ala Ser Ala Leu Arg Val Ser Leu Arg Pro Ala Gly Pro  
 5505 5510 5515 5520  
 Asp Thr Val Glu Val Leu Leu Ala Asp Gly Ala Gly Arg Pro Val Ala  
 5525 5530 5535  
 Ser Ala Asp Ala Leu Val Val Arg Pro Leu Arg Gln Glu Glu Leu Ala  
 5540 5545 5550  
 Val Trp Gln Asp Ala Tyr Arg Asp Trp Leu Tyr Arg Val Asp Trp Pro  
 5555 5560 5565  
 Glu Leu Pro Glu Val Pro Leu Val Ala Pro Ala Gly Pro Trp Ala Val  
 5570 5575 5580  
 Leu Gly Gly Asn Ala Gly Gly Ile Leu Gly Thr Asp Gly Ser Ala Gly  
 5585 5590 5595 5600  
 Leu Leu Ala Gly Val Pro Ile Asp Ala Tyr Arg Asp Leu Ala Glu Leu  
 5605 5610 5615  
 Arg Asp Arg Thr Gly Pro Ser Ser Ala Phe Pro Ala Val Val Val Ala  
 5620 5625 5630  
 Pro Val Ala Thr Gly Thr Gly Ala Ala Pro Asp Ala Val Arg Glu Val  
 5635 5640 5645  
 Thr Tyr Gln Val Leu Asp Met Ile Gln Ser Trp Leu Ala Asp Asp Arg  
 5650 5655 5660  
 Ser Ala Ser Ser Thr Leu Leu Leu Val Thr Arg Gly Ala Val Ser Thr  
 5665 5670 5675 5680  
 Gly Phe Gly Asp Asp Leu Val Asp Leu Gly Gln Ala Ala Val Trp Gly  
 5685 5690 5695  
 Leu Val Arg Ala Ala Gln Ser Glu Asn Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu  
 5700 5705 5710  
 Asp Leu Asp Gly Ser Glu Pro Val Gly Pro Leu Pro Thr Ala Ala Leu  
 5715 5720 5725  
 Leu Ser Gly Glu Pro Gln Leu Ala Phe Arg Glu Gly Lys Val Leu Thr  
 5730 5735 5740  
 Ala Arg Leu Asp Arg Val Ser Ser Asp Ala Gly Thr Leu Leu Pro Pro  
 5745 5750 5755 5760  
 Ala Gly Pro Asp Pro Trp Arg Leu Asp Val Thr Ser Arg Gly Thr Leu  
 5765 5770 5775  
 Asp Asn Leu Ala Leu Leu Ala Ala Pro Gln Val Ser Ala Pro Leu Ala  
 5780 5785 5790  
 Glu Gly Gln Val Arg Val Ala Val His Ala Ala Gly Leu Asn Phe Arg  
 5795 5800 5805  
 Asp Val Leu Val Ala Leu Gly Met Tyr Pro Gly Glu Gly Ser Met Gly  
 5810 5815 5820  
 Ser Glu Gly Ala Gly Val Val Leu Glu Val Gly Pro Gly Val Glu Arg  
 5825 5830 5835 5840  
 Leu Ala Pro Gly Asp Arg Val Met Gly Met Leu Ala Gly Gly Phe Phe  
 5845 5850 5855  
 Gly Pro Val Ala Val Thr Asp Gln Arg Met Val Thr Lys Leu Pro Asp  
 5860 5865 5870  
 Gly Trp Ser Phe Thr Glu Gly Ala Ser Val Pro Ile Val Phe Leu Thr  
 5875 5880 5885  
 Ala Tyr Tyr Gly Leu Val Asp Leu Gly Gly Leu Arg Ala Gly Gln Ser  
 5890 5895 5900  
 Leu Leu Val His Ala Ala Thr Gly Gly Val Gly Met Ala Ala Thr Gln  
 5905 5910 5915 5920  
 Leu Ala Arg His Leu Gly Ala Glu Val Phe Gly Thr Ala Ser Pro Gly  
 5925 5930 5935  
 Lys Trp Glu Ala Leu Arg Gly Met Gly Leu Asp Glu Glu His Ile Ala  
 5940 5945 5950  
 Ser Ser Arg Asp Leu Asp Phe Glu Lys Lys Phe Ser Ala Ala Thr Gly  
 5955 5960 5965  
 Gly Arg Gly Val Asp Val Val Leu Asn Ser Leu Ala Arg Glu Phe Val

5970                      5975                      5980  
 Asp Ala Ser Leu Arg Leu Leu Pro Arg Gly Gly Arg Phe Val Glu Met  
 5985                      5990                      5995                      6000  
 Gly Lys Thr Asp Ile Arg Asp Ala Glu Ala Val Ala Ala Gly His Pro  
                     6005                      6010                      6015  
 Gly Val Val Tyr Arg Ala Phe Asp Leu Leu Asp Ala Ala Gly Pro Asp  
                     6020                      6025                      6030  
 Arg Ile Gln Glu Met Leu Ala Glu Leu Leu Ala Leu Phe Glu Ala Gly  
                     6035                      6040                      6045  
 Val Ile Glu Pro Leu Pro Leu Thr Thr Trp Asp Ile Arg Arg Ala Pro  
                     6050                      6055                      6060  
 Glu Ala Leu Arg His Leu Ser Gln Ala Arg His Ile Gly Lys Met Val  
 6065                      6070                      6075                      6080  
 Phe Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asp Pro Asp Gly Thr Phe Leu Ile Thr  
                     6085                      6090                      6095  
 Gly Val Pro Gly Ala Leu Gly Asn Leu Val Ala Arg His Leu Val Thr  
                     6100                      6105                      6110  
 Glu Gly Gly Ile Arg Asn Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Pro Ala  
                     6115                      6120                      6125  
 Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Ala Thr Glu Leu Ala Gly Leu Gly Ala  
                     6130                      6135                      6140  
 Thr Val Thr Leu Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Gln Ala Leu Ala  
 6145                      6150                      6155                      6160  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ile Pro Ala Glu His Pro Leu Thr Gly Val Val  
                     6165                      6170                      6175  
 His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Ile Val Ala Ser Leu Thr Arg  
                     6180                      6185                      6190  
 Glu Arg Leu Asp Ala Val Tyr Arg Pro Lys Val Asp Ala Ala Trp Asn  
                     6195                      6200                      6205  
 Leu His Glu Leu Thr Lys Asp Ser Gly Leu Ala Ala Phe Val Leu Phe  
                     6210                      6215                      6220  
 Ser Ser Ala Ala Ala Thr Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala  
 6225                      6230                      6235                      6240  
 Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Phe Arg Gln Ala Gln  
                     6245                      6250                      6255  
 Gly Leu Ala Ala Ser Ser Leu Gly Trp Gly Phe Trp Ala Glu Ser Gly  
                     6260                      6265                      6270  
 Glu Met Thr Gly His Leu Gly Ala Ser Asp Leu Ala Arg Met Ala Arg  
                     6275                      6280                      6285  
 Ser Gly Ile Ala Ala Leu Thr Val Glu Gln Gly Leu Ala Leu Phe Asp  
                     6290                      6295                      6300  
 Ser Ala Arg Ser Gly Val Cys Ala Ser Val Leu Pro Val Arg Leu Glu  
 6305                      6310                      6315                      6320  
 Leu Thr Gly Pro Gly Ala Arg Ala Gly Ser Gly Thr Val Pro Ala Leu  
                     6325                      6330                      6335  
 Met Arg Gly Leu Val Arg Ala Pro Ala Arg Arg Val Val Glu Thr Thr  
                     6340                      6345                      6350  
 Thr Gly Gly Ala Val Thr Gly Leu Arg Gln Arg Leu Ala Pro Leu Ser  
                     6355                      6360                      6365  
 Gly Ala Asp Arg Asp Arg Ala Leu Gln Glu Leu Val Cys Ser His Ala  
                     6370                      6375                      6380  
 Ala Thr Val Leu Gly His Ser Arg Ser Gly Ser Val Pro Ala Gln Arg  
 6385                      6390                      6395                      6400  
 Ala Phe Lys Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg  
                     6405                      6410                      6415  
 Asn Arg Leu Asn Val Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val  
                     6420                      6425                      6430  
 Phe Asp His Pro Thr Pro Leu Ala Met Ala Glu Gln Leu Arg Lys Glu  
                     6435                      6440                      6445  
 Leu Phe Ala Asp Glu Ile Pro Val Ala Pro Gln Val Leu Glu Glu Leu  
                     6450                      6455                      6460

Asp Arg Leu Glu Ala Ala Phe Ala Val Ser Ser Ala Gly Asp Leu Gln  
 6465 6470 6475 6480  
 Gln Ser Gly Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Leu Arg Arg Ile Gly  
 6485 6490 6495  
 Thr Val Thr Pro Ala Gly Gly Asp Ala Ala Asp Gly Leu Ala Val Glu  
 6500 6505 6510  
 Leu Glu Thr Ala Thr His Asp Glu Ile Phe Ala Leu Ile Asp Glu Glu  
 6515 6520 6525  
 Val Gly Asp Val  
 6530

<210> 3  
 <211> 7026  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 3  
 Val Pro Lys Thr Glu Thr Thr Glu Glu Lys Leu Phe Ser Tyr Leu Lys  
 1 5 10 15  
 Lys Ala Thr Ser Glu Leu Gln Gln Ser Arg Arg Arg Val Ala Glu Leu  
 20 25 30  
 Glu Ala Ala Glu Ala Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Thr Ala Cys Arg  
 35 40 45  
 Tyr Pro Gly Gly Val Arg Ser Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala  
 50 55 60  
 Glu Gly Gln His Ala Ile Ser Ser Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp  
 65 70 75 80  
 Leu Glu Asp Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp Arg Pro Gly Lys Ser Tyr  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Gly Gly Phe Leu Asp Gly Ala Ala Gln Phe Asp Ala Ala  
 100 105 110  
 Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln  
 115 120 125  
 Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu Val Phe Glu Arg Ala Gly Ile  
 130 135 140  
 Asp Pro Thr Ser Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Ile  
 145 150 155 160  
 Ser His Gln Asp Tyr Ala Ala Gly Gln Arg Pro Ser Ala Glu Val Ser  
 165 170 175  
 Glu Gly His Leu Met Thr Gly Thr Ala Val Ser Val Val Ser Gly Arg  
 180 185 190  
 Val Ala Tyr Ala Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr  
 195 200 205  
 Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Gln Ala Leu  
 210 215 220  
 Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala Val Ala Gly Gly Val Thr Val Met  
 225 230 235 240  
 Ala Thr Pro Gly Ala Phe Thr Arg Phe Ser Arg Glu Arg Gly Leu Ala  
 245 250 255  
 Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ser Asp Ala Asp Gly Thr Gly  
 260 265 270  
 Phe Ser Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala  
 275 280 285  
 Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val  
 290 295 300  
 Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser  
 305 310 315 320  
 Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly  
 325 330 335  
 Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly

340 345 350  
 Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg  
 355 360 365  
 Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly  
 370 375 380  
 His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Ile Gln  
 385 390 395 400  
 Ala Met Gly His Gly Thr Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asn Gln Pro  
 405 410 415  
 Ser Pro Gln Val Asp Trp Ala Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu  
 420 425 430  
 Ala Met Pro Trp Pro Glu Gly Asp Arg Pro Arg Arg Ala Gly Ile Ser  
 435 440 445  
 Ser Phe Gly Ile Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Ile Glu Gln Gly  
 450 455 460  
 Ala Pro Pro Arg Thr Ala Ser Asp Pro Gly Glu Ser Arg Ala Asp Glu  
 465 470 475 480  
 Pro Gly Val Arg Gly Gly Ala Pro Val Pro Ala Thr Thr Glu Ser Ala  
 485 490 495  
 Thr Glu Pro Gln Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Gly His Ser Ala Thr  
 500 505 510  
 Ala Leu Arg Ala Gln Ala Asp Arg Leu Lys Ser Tyr Ala Ala Asn Asn  
 515 520 525  
 Thr Gly Ile Arg Pro Ala Asp Ile Gly Phe Ser Leu Val Thr Thr Arg  
 530 535 540  
 Ala Ala Leu Glu His Arg Ala Val Val Val Ala Ala Asp His Ala Gly  
 545 550 555 560  
 Phe Thr Ala Gly Leu Asp Ala Leu Ala Glu Gly Arg Thr Ala Pro Gly  
 565 570 575  
 Val Val Ser Gly Thr Val Val Ala Gly Ala Arg Ser Ala Phe Leu Phe  
 580 585 590  
 Ser Gly Gln Gly Ser Gln Arg Val Gly Met Gly Arg Glu Leu Gln Gln  
 595 600 605  
 Ala Phe Pro Val Phe Ala Glu Ala Phe Glu Ala Val Cys Ala Gln Val  
 610 615 620  
 Asp Pro Tyr Leu Glu His Pro Leu Leu Asp Val Val Leu Ala Ala Pro  
 625 630 635 640  
 Asp Ser Asp Phe Gly Ala Leu Leu His Gln Thr Ala Tyr Thr Gln Pro  
 645 650 655  
 Ala Leu Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Phe Arg Leu Val Glu Ser Trp  
 660 665 670  
 Gly Val Arg Pro Asp Tyr Val Ala Gly His Ser Val Gly Glu Ile Ala  
 675 680 685  
 Ala Ala His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu  
 690 695 700  
 Val Val Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Ala Glu Gly Ala  
 705 710 715 720  
 Met Val Ala Leu Gln Val Ser Glu Asp Glu Val Leu Pro Ser Leu Thr  
 725 730 735  
 Pro Trp Leu Glu Gln Asp Arg Val Asp Val Ala Ala Val Asn Gly Ala  
 740 745 750  
 Ala Ser Thr Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Val Ala  
 755 760 765  
 Glu His Trp Gln Ala Arg Gly Arg Lys Val Arg Arg Leu Thr Val Ser  
 770 775 780  
 His Ala Phe His Ser Pro Arg Met Asp Pro Met Leu Asp Gln Phe Arg  
 785 790 795 800  
 Val Val Val Glu Gly Ile Arg Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro Val Val  
 805 810 815  
 Ser Ser Val Thr Gly Arg Leu Ala Glu Pro Gly Gln Leu Thr Thr Ala  
 820 825 830

Asp Tyr Trp Val Arg His Val Arg Gln Thr Val Arg Phe His Asp Ala  
 835 840 845  
 Leu Gln Thr Leu Gln Thr Glu Asn Val Thr Ala Phe Leu Glu Ile Gly  
 850 855 860  
 Pro Asp Gly Gln Leu Ser Ala Met Thr Arg Asp Phe Leu Thr Asp Thr  
 865 870 875 880  
 Gly Ala His Ala Ala Val Ala Pro Leu Leu Arg Arg Glu Arg Pro Glu  
 885 890 895  
 Ala Pro Ser Ala Leu Thr Ala Ile Ala Gly Leu His Thr His Gly Val  
 900 905 910  
 Ser Ile Asp Trp Arg Thr Tyr Phe Thr Ser Thr Ser Thr Ser Thr Ser  
 915 920 925  
 Thr Ser Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gln Ala Thr Ala Asp Thr  
 930 935 940  
 Pro Val Gln Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln His Gln Ser Phe Trp Leu  
 945 950 955 960  
 Gly Pro Thr Ala Pro Val Gly Asp Val Ser Thr Ala Gly Leu Thr Ser  
 965 970 975  
 Pro Asp His Pro Leu Leu Ser Ala Ala Thr Thr Thr Ala Val Asp Gly  
 980 985 990  
 Ser Leu Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Gln Arg Ser Pro Ala Trp Ile  
 995 1000 1005  
 Gly Asp His Arg Ile Gly Gly Val Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Leu  
 1010 1015 1020  
 Val Glu Leu Val Val Arg Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Ser Arg Ile  
 1025 1030 1035 1040  
 Asp Glu Leu Ile Met Leu Thr Pro Leu Thr Leu Pro Glu His Gly Ala  
 1045 1050 1055  
 Val Arg Ile Gln Val Ala Val Gly Gly Pro Ala His Asp Gly Arg Arg  
 1060 1065 1070  
 Pro Val His Ile His Ser Ser Thr Ser Asp Thr Thr Gly Asp Glu Gln  
 1075 1080 1085  
 Trp Thr Leu Asn Ala Ser Gly Leu Leu Thr Val Glu Met Thr Asp Pro  
 1090 1095 1100  
 Pro Ala Asp Leu Thr Pro Trp Pro Pro Gln His Ala Thr Arg Ile Pro  
 1105 1110 1115 1120  
 Leu Asp Gly Leu Tyr Glu Arg Leu Ala Glu Ser Gly Tyr Gly Tyr Gly  
 1125 1130 1135  
 Pro Val Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Thr Leu Gly Asp Asp Thr  
 1140 1145 1150  
 Tyr Ala Glu Val Glu Ile Pro Ala Gly Asp Gln Thr Asp Thr Asp Arg  
 1155 1160 1165  
 Tyr Glu Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Ser Ser  
 1170 1175 1180  
 Leu Gln Gly Asp Glu Ala Gly Ala Gly Gln Leu Leu Pro Phe Ala Trp  
 1185 1190 1195 1200  
 Thr Gly Val Ser Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Lys  
 1205 1210 1215  
 Val Ser Arg Thr Gly Pro Asp Thr Met Ala Leu Leu Val Ala Asp Thr  
 1220 1225 1230  
 Glu Gly His Pro Val Ala Thr Val Asp Ser Leu Thr Val Arg Pro Met  
 1235 1240 1245  
 Ala Ile Asp Gln Thr Ala Arg Ser Thr Ser His Pro Asp Ala Leu Phe  
 1250 1255 1260  
 Thr Val Gly Leu Glu Trp Ala Gln Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Ile  
 1265 1270 1275 1280  
 Pro Leu Ser Asp Cys Ala Met Leu Ala Pro Asp Glu Pro Asp Leu Thr  
 1285 1290 1295  
 Ser Ala Pro Ala Trp Pro Gly Ser Ser Ala Gln Arg Tyr Ala Gly Leu  
 1300 1305 1310  
 Ala Ala Leu Ala Glu Ile Cys Gly Thr Asp Gly Pro Val Pro Ala Val



1315 1320 1325  
 Val Leu Ala Pro Phe Leu Pro Gly Asp Ala Ala Pro Ala Asp Thr Ala  
 1330 1335 1340  
 Ala Ala Thr His Ala Thr Thr Arg Arg Ala Ala Ala Leu Ile Lys Gly  
 1345 1350 1355 1360  
 Trp Leu Gly Asp Asp Arg Phe Thr Asp Ser Arg Leu Val Phe Val Thr  
 1365 1370 1375  
 Arg Gly Ala Val Ala Thr Ser Gly Arg Asp Glu Leu His Asp Leu Glu  
 1380 1385 1390  
 His Ser Thr Val Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Thr Glu Asn Pro  
 1395 1400 1405  
 Gly Arg Phe Ala Leu Leu Asp Leu Asp Asp Pro Asp Thr Val Thr Glu  
 1410 1415 1420  
 Leu Pro Glu Ala Ile Leu Ala Asp Gln Ala Gln Leu Val Leu Arg Asp  
 1425 1430 1435 1440  
 Gly Arg Leu Gly Asn Leu Arg Leu Ala Lys Gly Ala Ala Ile Gln Asp  
 1445 1450 1455  
 Pro Asp Pro Gly Trp Gly Val Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly  
 1460 1465 1470  
 Thr Gly Val Leu Gly Gly Leu Val Ala Arg His Leu Val Ala Gly His  
 1475 1480 1485  
 Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu Cys Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro  
 1490 1495 1500  
 Gly Ala Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Ala Leu Gly Ala Asp Val  
 1505 1510 1515 1520  
 Thr Val Ala Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Leu  
 1525 1530 1535  
 Leu Asp Thr Val Pro Ala Thr His Pro Leu Thr Gly Val Val His Thr  
 1540 1545 1550  
 Ala Gly Val Ile Asp Asp Ala Thr Val Thr Thr Leu Thr Pro Glu Arg  
 1555 1560 1565  
 Ile Asp Ala Val Leu Arg Pro Lys Val Asp Ala Ala Leu Asn Leu His  
 1570 1575 1580  
 Gln Leu Thr Ala His Leu Gly Leu Thr Arg Phe Val Leu Phe Ser Ser  
 1585 1590 1595 1600  
 Ala Ala Gly Leu Phe Gly Gly Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala  
 1605 1610 1615  
 Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Leu Arg Lys Arg Gln Gly Leu  
 1620 1625 1630  
 Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Ala Trp Val Gln Asp Gly Gly Met  
 1635 1640 1645  
 Thr Ala Thr Leu Asp Ala Gly Asp Val Glu Arg Met Ala Arg Gly Gly  
 1650 1655 1660  
 Val Leu Pro Leu Ser His Glu Gln Gly Leu Asn Leu Phe Asp Leu Ala  
 1665 1670 1675 1680  
 Val Ala Gly Ser Glu Pro Leu Val Ala Pro Met Arg Leu Asp Thr Thr  
 1685 1690 1695  
 Ala Leu Arg Glu Ser Gly Ala Thr Val Pro Glu Met Leu Arg Gly Leu  
 1700 1705 1710  
 Val Arg Glu Arg Ser Arg Arg Arg Val Gly Pro Ser His Thr Thr Ser  
 1715 1720 1725  
 Ala Ala Met Ala Leu Glu Gln Arg Leu Ser Gly Leu Val Glu Gly Glu  
 1730 1735 1740  
 Arg Arg Ala Ala Leu Leu Asp Leu Val Cys Gly His Val Ala Arg Val  
 1745 1750 1755 1760  
 Leu Gly His Ala Asp Pro Ser Ser Ile Glu Glu Thr Arg Pro Phe Lys  
 1765 1770 1775  
 Asp Thr Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Val Leu  
 1780 1785 1790  
 His Gly Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr  
 1795 1800 1805

Pro Thr Pro Ala Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly  
 1810 1815 1820  
 Ser Arg Glu Asp Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp  
 1825 1830 1835 1840  
 Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val  
 1845 1850 1855  
 Cys Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Arg Asp Thr  
 1860 1865 1870  
 Ile Thr Asp Phe Pro Asp Asp Arg Gly Trp Asp Ile Asp Ala Leu Tyr  
 1875 1880 1885  
 Asp Pro Asp Pro Gly His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Arg Gly Gly  
 1890 1895 1900  
 Phe Leu Ser Asp Ala Ala Gly Phe Asp Pro Ala Phe Phe Arg Ile Ser  
 1905 1910 1915 1920  
 Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu  
 1925 1930 1935  
 Met Thr Trp Glu Met Phe Glu Arg Ala Leu Ile Asp Pro Thr Thr Leu  
 1940 1945 1950  
 Lys Gly Ser Gln Ala Gly Val Phe Ile Gly Thr Ala Gly Pro Gly Tyr  
 1955 1960 1965  
 Gly Gly Arg Ile His His Glu Ser Gln Gly Val Glu Gly Gln Gln Leu  
 1970 1975 1980  
 Phe Gly Gly Ser Ala Ala Val Thr Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Thr Phe  
 1985 1990 1995 2000  
 Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr Met Cys Ser Ser Ser  
 2005 2010 2015  
 Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Gln Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser  
 2020 2025 2030  
 Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Arg Pro Ala Ala  
 2035 2040 2045  
 Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg Cys  
 2050 2055 2060  
 Lys Ser Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Ala  
 2065 2070 2075 2080  
 Gly Val Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His  
 2085 2090 2095  
 Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala  
 2100 2105 2110  
 Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile  
 2115 2120 2125  
 Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Ser Leu Ser Pro Ala Asp Val Asp Ala  
 2130 2135 2140  
 Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Pro Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala  
 2145 2150 2155 2160  
 Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Ala Asp Arg Pro  
 2165 2170 2175  
 Leu Arg Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Ala His Ala Gln Ala Ala  
 2180 2185 2190  
 Ala Ala Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Ile Arg His Gly  
 2195 2200 2205  
 Leu Leu Pro Lys Thr Leu His Val Glu Gln Pro Ser Arg His Val Asp  
 2210 2215 2220  
 Trp Ser Ala Gly Ser Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp Pro  
 2225 2230 2235 2240  
 Glu Thr Asp Gln Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Gly Ser  
 2245 2250 2255  
 Gly Thr Asn Ala His Met Ile Ile Glu Gln Ala Pro Ala Pro Asp Glu  
 2260 2265 2270  
 Glu His Thr Asp Gly Thr Ser Arg Thr Ser Gly Glu Ser Gly Ala Glu  
 2275 2280 2285  
 Gln Ala Arg Pro Leu Pro Met Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr

2290 2295 2300  
 Ser Gln Ala Leu Ala Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg  
 2305 2310 2315 2320  
 Ala Asn Pro Asp Leu Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr  
 2325 2330 2335  
 Thr Arg Ser Val His Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg  
 2340 2345 2350  
 Asp Glu Ala Leu Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala  
 2355 2360 2365  
 Pro His Leu Val Gln Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe  
 2370 2375 2380  
 Val Phe Pro Gly Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu  
 2385 2390 2395 2400  
 Leu Asp Gly Ser Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg  
 2405 2410 2415  
 Ala Leu Glu Pro Phe Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln  
 2420 2425 2430  
 Thr Asp Gly Thr Trp Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val  
 2435 2440 2445  
 Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly  
 2450 2455 2460  
 Val Glu Pro Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala  
 2465 2470 2475 2480  
 Ala Cys Val Ala Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val  
 2485 2490 2495  
 Ala Leu Arg Ser Gln Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly  
 2500 2505 2510  
 Met Leu Ser Ile Ala Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala  
 2515 2520 2525  
 Arg Trp Asn Glu Arg Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser  
 2530 2535 2540  
 Val Val Val Ala Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu  
 2545 2550 2555 2560  
 Leu Glu Thr Arg Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala  
 2565 2570 2575  
 Ser His Thr Pro His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp  
 2580 2585 2590  
 Leu Ala Val Ile Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr  
 2595 2600 2605  
 Val Thr Gly Ala Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp  
 2610 2615 2620  
 Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr  
 2625 2630 2635 2640  
 Leu Leu Asp Gln Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro  
 2645 2650 2655  
 Val Leu Ser Ala Met Val Arg Asp Cys Leu Asp Thr Ser Arg Pro Val  
 2660 2665 2670  
 Val Thr Ala Pro Thr Leu Arg Arg Asp Arg Thr Asp Ala Thr Ala Ala  
 2675 2680 2685  
 Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His Gly His Gly Val Pro Val Asp Trp  
 2690 2695 2700  
 Ala Ser Leu Phe Ala Gly Ser Thr Ala Arg Ala Val His Leu Pro Thr  
 2705 2710 2715 2720  
 Tyr Pro Phe Gln Arg Gln His Tyr Trp Leu Asp Ser Gly Thr Gly Ser  
 2725 2730 2735  
 Ser Asp Met Ser Thr Ala Gly Leu Ala Ser Pro Asp His Pro Leu Leu  
 2740 2745 2750  
 Gly Ala Val Thr Thr Val Ala Gly Glu Asp Gly His Leu Phe Thr Gly  
 2755 2760 2765  
 Arg Leu Ser Val Arg Thr His Pro Trp Leu Ala Asp His Gln Ile Thr  
 2770 2775 2780

Gly Ser Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg  
 2785 2790 2795 2800  
 Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Gly Arg Val Glu Glu Leu Thr Leu Leu  
 2805 2810 2815  
 Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Glu Gly Ser Val Arg Val Gln Met Lys  
 2820 2825 2830  
 Val Gly Glu Pro Asp Ala Thr Gly Arg Arg Thr Ile Glu Val Tyr Ser  
 2835 2840 2845  
 Ser Asp Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Trp Val Leu Asn Ala Ser  
 2850 2855 2860  
 Gly Met Leu Ala Gly Glu Pro Val Glu Ala Pro Pro Ser Leu Thr Thr  
 2865 2870 2875 2880  
 Trp Pro Pro Glu Gly Ala Val Pro Val Pro Leu Asp Gly Phe His Asp  
 2885 2890 2895  
 Arg Leu Ala Ala Arg Gly Phe Gly Tyr Gly Pro Thr Phe Arg Gly Leu  
 2900 2905 2910  
 Ser Ala Ala Trp Ser Arg Gly Asp Glu Ile Phe Ala Glu Ala Ala Leu  
 2915 2920 2925  
 Pro Ser Gly His Arg Gln Asp Ala Ala Arg Phe Gly Leu His Pro Ala  
 2930 2935 2940  
 Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Met Glu Leu Arg Glu Pro Arg Pro  
 2945 2950 2955 2960  
 Ala Gly Asp Gly Val Arg Leu Pro Phe Ala Trp Asn Gly Phe Ser Leu  
 2965 2970 2975  
 His Ala Ser Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Arg Leu Ala Pro Thr Gly  
 2980 2985 2990  
 Ala Asp Ala Leu Ser Val Thr Leu Ala Asp Ala Ile Gly Arg Pro Val  
 2995 3000 3005  
 Ala Ser Ala Arg Ser Leu Ala Leu Arg Glu Leu Ser Ser Asp Leu Leu  
 3010 3015 3020  
 Arg Pro Ala Ser Val Ser Tyr Gly Asp Ser Leu Phe Arg Thr Ala Trp  
 3025 3030 3035 3040  
 Ile Pro Ala Leu Val Gly Pro Glu Ala Glu Ser Gly Pro Gly Arg Pro  
 3045 3050 3055  
 Ser Ala Gly Trp Ala Val Leu Gly Pro Asp Pro Leu Gly Ala Ala Asn  
 3060 3065 3070  
 Ala Leu Asn Leu Thr Gly Thr Ser Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Leu Ala  
 3075 3080 3085  
 Ala Leu Ile Ala Ala Val Asp Gly Gly Ala Ala Val Pro Glu Ala Val  
 3090 3095 3100  
 Leu Ala Pro Tyr Ala Ala Glu Pro Ala Pro Asp Ala Gly Ser Pro Ala  
 3105 3110 3115 3120  
 Asp Ala Val Arg Ala Ser Thr Gly Arg Ala Leu Gln Leu Leu Gln Ser  
 3125 3130 3135  
 Trp Leu Ser Glu Asp Arg Leu Glu Arg Ser Arg Leu Ile Val Leu Thr  
 3140 3145 3150  
 Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Thr Asp Glu Gly Val Thr Asp Leu Val  
 3155 3160 3165  
 Ser Ala Ser Val Arg Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro  
 3170 3175 3180  
 Gly Arg Phe Ser Leu Val Asp Ile Asp Asp Arg Glu Glu Ser Trp Ala  
 3185 3190 3195 3200  
 Val Leu Ser Ala Ala Ala Val Ser Gly Glu Pro Gln Val Ala Leu Arg  
 3205 3210 3215  
 Cys Gly Gln Met Lys Val Pro Arg Leu Gly Ser Val Asp Val Pro Thr  
 3220 3225 3230  
 Thr Gly Met Pro Glu Met Pro Asp Val Trp Gly Val Asp Gly Thr Val  
 3235 3240 3245  
 Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Gly Leu Val Ala Arg His  
 3250 3255 3260  
 Leu Val Ala Gly His Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu Cys Ser Arg Arg

3265                    3270                    3275                    3280  
 Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Ala  
                          3285                    3290                    3295  
 Leu Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Asp  
                          3300                    3305                    3310  
 Ala Leu Ala Ala Leu Leu Asp Thr Val Pro Ala Thr His Pro Leu Thr  
                          3315                    3320                    3325  
 Gly Val Val His Thr Ala Gly Val Ile Asp Asp Ala Thr Val Thr Thr  
                          3330                    3335                    3340  
 Leu Thr Pro Glu Arg Ile Asp Ala Val Leu Arg Pro Lys Val Asp Ala  
 3345                    3350                    3355                    3360  
 Ala Leu Asn Leu His Gln Leu Thr Ala His Leu Gly Leu Thr Arg Phe  
                          3365                    3370                    3375  
 Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Leu Phe Gly Gly Ala Gly Gln Gly  
                          3380                    3385                    3390  
 Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln His Arg  
                          3395                    3400                    3405  
 Arg Ala Asn Gly Leu Asn Ala Gln Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Ala  
                          3410                    3415                    3420  
 Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Ala Arg  
 3425                    3430                    3435                    3440  
 Met Gly Arg Ser Gly Leu Thr Ala Met Pro Thr Gly Asp Gly Leu Ala  
                          3445                    3450                    3455  
 Leu Leu Asp Thr Ala Gln Arg Val Asp Glu Ala Thr Leu Val Thr Ala  
                          3460                    3465                    3470  
 Ala Leu Asp Thr Arg Ala Leu His Ala Arg Ala Ala Asp Gly Thr Leu  
                          3475                    3480                    3485  
 Pro Ala Leu Phe His Ala Leu Val Pro Val Pro Arg Arg Ser Ala Thr  
                          3490                    3495                    3500  
 Ser Pro Ala Ala Gln Ala Ala Gly Pro Asp Gly Leu Arg Gln Arg Leu  
 3505                    3510                    3515                    3520  
 Ser Gly Leu Val Val Gly Glu Arg Arg Ala Ala Leu Leu Asp Leu Val  
                          3525                    3530                    3535  
 Cys Gly His Val Ala Arg Val Leu Gly His Ala Asp Pro Ser Ser Ile  
                          3540                    3545                    3550  
 Glu Glu Asn Lys Gly Phe Lys Asp Thr Gly Phe Asp Ser Leu Ser Ala  
                          3555                    3560                    3565  
 Val Glu Phe Arg Asn Arg Leu His Gly Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro  
                          3570                    3575                    3580  
 Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Ala Ala Leu Thr Asp His  
 3585                    3590                    3595                    3600  
 Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu Asp Ala Val Leu Ala Pro  
                          3605                    3610                    3615  
 Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Pro Val Asp Phe Asp Tyr Pro Thr Pro  
                          3620                    3625                    3630  
 Ala Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu  
                          3635                    3640                    3645  
 Asp Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Glu Pro Ile  
                          3650                    3655                    3660  
 Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Glu Ser Pro  
 3665                    3670                    3675                    3680  
 Glu Asp Leu Trp Gln Leu Val Ala Asp Gly Arg Asp Ala Ile Ser Asp  
                          3685                    3690                    3695  
 Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Ser Leu Tyr His Pro Asp  
                          3700                    3705                    3710  
 Pro Asp His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ala Gly Gly Phe Leu His  
                          3715                    3720                    3725  
 Asp Ala Ala Asp Phe Asp Pro Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu  
                          3730                    3735                    3740  
 Ala Leu Ala Thr Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp  
 3745                    3750                    3755                    3760

Glu Ala Met Glu Arg Ala Gly Ile Asn Pro Ser Thr Leu Lys Gly Thr  
 3765 3770 3775  
 Pro Thr Gly Val Phe Leu Gly Val Met Tyr Asn Asp Tyr Gly Thr Ala  
 3780 3785 3790  
 Met Gln Gln Ala Ala Glu Val Phe Glu Gly His Met Ala Ser Gly Ser  
 3795 3800 3805  
 Ala Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu  
 3810 3815 3820  
 Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala  
 3825 3830 3835 3840  
 Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala  
 3845 3850 3855  
 Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ser Thr Pro Ala Thr Phe Val Glu  
 3860 3865 3870  
 Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe  
 3875 3880 3885  
 Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu  
 3890 3895 3900  
 Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu  
 3905 3910 3915 3920  
 Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly  
 3925 3930 3935  
 Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala  
 3940 3945 3950  
 Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala  
 3955 3960 3965  
 His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu  
 3970 3975 3980  
 Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu  
 3985 3990 3995 4000  
 Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val  
 4005 4010 4015  
 Ala Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Met Gln His Gly Thr Leu Pro  
 4020 4025 4030  
 Pro Thr Leu His Ile Asp Gln Pro Thr Gly Gln Val Asp Trp Ala Thr  
 4035 4040 4045  
 Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Asp Ser Asp  
 4050 4055 4060  
 Arg Pro Arg Arg Val Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn  
 4065 4070 4075 4080  
 Ala His Val Ile Ile Glu His Thr Pro His Thr Pro His Thr Thr Arg  
 4085 4090 4095  
 Thr Cys Pro Ile Leu Pro Ile Pro Pro Gly Pro Ala Asp Cys Ala Gly  
 4100 4105 4110  
 Pro Ser Ala Gly Ala Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr Ser Gln Ala Leu  
 4115 4120 4125  
 Ala Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg Ala Asn Pro Asp  
 4130 4135 4140  
 Leu Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr Thr Arg Ser Val  
 4145 4150 4155 4160  
 His Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg Asp Glu Ala Leu  
 4165 4170 4175  
 Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala Pro His Leu Val  
 4180 4185 4190  
 Gln Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly  
 4195 4200 4205  
 Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser  
 4210 4215 4220  
 Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro  
 4225 4230 4235 4240  
 Phe Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Thr Asp Gly Thr

4245 4250 4255  
 Trp Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val  
 4260 4265 4270  
 Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala  
 4275 4280 4285  
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala  
 4290 4295 4300  
 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser  
 4305 4310 4315 4320  
 Gln Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile  
 4325 4330 4335  
 Ala Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala Arg Trp Asn Glu  
 4340 4345 4350  
 Arg Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala  
 4355 4360 4365  
 Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg  
 4370 4375 4380  
 Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro  
 4385 4390 4395 4400  
 His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile  
 4405 4410 4415  
 Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala  
 4420 4425 4430  
 Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu  
 4435 4440 4445  
 Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln  
 4450 4455 4460  
 Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Ile  
 4465 4470 4475 4480  
 Gly Leu Gln Gln Thr Ile Glu Glu Thr Thr Ala Pro Ala Arg Thr Leu  
 4485 4490 4495  
 Ser Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Thr Leu Arg His Leu Phe Thr Ser  
 4500 4505 4510  
 Leu Ala Gln Ala His Ala His Gly Leu Thr Ile Asp Trp Thr Pro Ala  
 4515 4520 4525  
 Phe Thr His Thr Glu Pro Arg Thr Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Pro Phe  
 4530 4535 4540  
 Gln His Glu Arg Tyr Trp Leu Asp Thr Ala Glu Pro Pro Val Gly Gln  
 4545 4550 4555 4560  
 Gly Ala Gly Thr Asp Thr Val Glu Ser Gly Phe Trp Asp Ala Val Glu  
 4565 4570 4575  
 Gly Glu Glu Trp Gln Thr Leu Ala Asp Thr Leu Gly Val Thr Ala Asp  
 4580 4585 4590  
 Ala Pro Phe Asp Ser Val Met Ser Ala Leu Ser Ser Trp Arg Leu Arg  
 4595 4600 4605  
 Gln Arg Glu Gln Ser Leu Val Asp Gly Trp Arg Tyr Arg Ile Glu Trp  
 4610 4615 4620  
 Lys Pro Phe Arg Ala Pro Val Ser Ala Pro Asp Ser Val Ser Gly Thr  
 4625 4630 4635 4640  
 Trp Trp Val Val Val Pro Ala His Ala Gly Asp Ala Asp Arg Glu Arg  
 4645 4650 4655  
 Ala Gln Ala Val Arg Gly Thr Leu Glu Ser Ser Gly Arg Ala Arg Thr  
 4660 4665 4670  
 Ile Leu Val Ala Val Asp Pro Ala Ala Asp Asp Arg Gly Ser Leu Glu  
 4675 4680 4685  
 Leu Lys Leu Arg Asp Ala Ala Thr Glu Ala Gly Pro Pro Ala Gly Val  
 4690 4695 4700  
 Leu Ser Leu Leu Ala Thr Asp Glu Arg Pro Leu Pro Gly His Asp Val  
 4705 4710 4715 4720  
 Val Pro Gly Gly Leu Ala Ala Asn Leu Ala Leu Val Gln Ala Leu Gly  
 4725 4730 4735

Asp Ala Gln Ile Asp Ala Pro Leu Trp Val Gly Thr Cys Gly Ala Val  
 4740 4745 4750  
 Ser Ala Gly Arg Ser Asp Arg Leu Ala Asn Pro Gly Gln Ala Ala Val  
 4755 4760 4765  
 Trp Gly Leu Gly Arg Val Val Ala Leu Glu His Pro Glu Arg Trp Gly  
 4770 4775 4780  
 Gly Leu Ile Asp Leu Pro Val Val Leu Asp Pro Arg Ala Val Glu Arg  
 4785 4790 4795 4800  
 Leu Val Thr Val Leu Ala Ala Ser Gly Glu Glu Asp Gln Leu Ala Val  
 4805 4810 4815  
 Arg Ala Ser Gly Val Leu Val Arg Arg Leu Val Arg Val Pro Ala Arg  
 4820 4825 4830  
 Gln Val Pro Asp Gly Val Gln Trp Lys Pro Glu Gly Thr Val Leu Val  
 4835 4840 4845  
 Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Gly Ala Glu Val Ala Arg Trp Leu Ala  
 4850 4855 4860  
 His Gly Gly Ala Glu His Leu Val Leu Thr Ser Arg Arg Gly Gly Ser  
 4865 4870 4875 4880  
 Ala Pro Gly Ala Ala Glu Leu Thr Asp Glu Leu Leu Ala Leu Gly Thr  
 4885 4890 4895  
 Glu Val Thr Leu Ala Ala Cys Asp Met Ala Asp Arg Asp Ala Val Ala  
 4900 4905 4910  
 Ala Leu Leu Ala Glu His Ala Pro Ser Ser Val Val His Thr Ala Gly  
 4915 4920 4925  
 Val Leu Asp Asp Gly Val Leu Asp Ser Leu Asp Arg Gly Arg Leu Glu  
 4930 4935 4940  
 Ser Val Leu Leu Pro Lys Val Ala Ala Ala Arg His Leu His Glu Leu  
 4945 4950 4955 4960  
 Thr Lys Asp Ala Asn Val Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala  
 4965 4970 4975  
 Gly Val Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala  
 4980 4985 4990  
 Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Asp Gly Leu Val Ala  
 4995 5000 5005  
 His Ser Ile Ala Trp Gly Ala Trp Asp Gly Gly Gly Leu Ala Val Gly  
 5010 5015 5020  
 Asp Ser Val Val Glu Glu Arg Leu Arg His Gly Gly Val Val Pro Met  
 5025 5030 5035 5040  
 Arg Pro Gln Leu Ala Ile Thr Ala Leu Gln Gln Thr Leu Asp Arg Ala  
 5045 5050 5055  
 Glu Thr Ala Val Val Ile Ala Asp Val Asp Trp Pro Arg Tyr Leu Thr  
 5060 5065 5070  
 Ala Val Thr Pro Arg Pro Trp Leu Ala Asp Leu Pro Glu Val Ala Gln  
 5075 5080 5085  
 Ala Leu Asn Ala Asp Asp Ala Ala Gly Ala Pro Cys Gly Thr Ala Gly  
 5090 5095 5100  
 Gln Gly Ser Ser Pro Leu Ala Glu Arg Leu Ser Gly Arg Pro Ala Pro  
 5105 5110 5115 5120  
 Glu Gln Arg Arg Leu Val Leu Asp Leu Val Arg Thr Asn Val Ala Ala  
 5125 5130 5135  
 Val Leu Gly His Ala Gly Ala Glu Ser Ile Glu Ser Gly Arg Ala Phe  
 5140 5145 5150  
 Arg Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg  
 5155 5160 5165  
 Leu Ala Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu Val Phe Asp  
 5170 5175 5180  
 Tyr Pro Ser Ala Ala Val Leu Ala Asp His Leu Tyr Ala Gln Ala Ile  
 5185 5190 5195 5200  
 Gly Ser Asp Glu Gly Pro Val Ala Asp Leu Ser Ser Gly Ala Asp Pro  
 5205 5210 5215  
 Ala Ala Gly Pro Asp Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Ser Cys



5220 5225 5230  
 Arg Phe Pro Gly Gly Val Ser Ser Pro Glu Glu Leu Trp Gln Leu Leu  
 5235 5240 5245  
 Leu Ala Gly Glu Asp Thr Ile Thr Gly Phe Pro Asp Asp Arg Asp Trp  
 5250 5255 5260  
 Asp Val Asp Ala Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp His Pro Gly Thr Thr  
 5265 5270 5275 5280  
 Tyr Ser Arg Ser Gly Ala Phe Leu Ser Asp Ala Ala Gly Phe Asp Ala  
 5285 5290 5295  
 Thr Leu Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln  
 5300 5305 5310  
 Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Val Phe Glu Arg Ala Gly  
 5315 5320 5325  
 Ile Asp Pro Thr Ser Val Arg Gly Ser Arg Ala Gly Val Phe Val Gly  
 5330 5335 5340  
 Thr Asn Gly Gln Asp Tyr Ala Arg His Val Pro Gln Glu Pro Ile Gly  
 5345 5350 5355 5360  
 Val Glu Gly Tyr Leu Leu Ala Gly Asn Ala Ala Ser Val Ile Ser Gly  
 5365 5370 5375  
 Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp  
 5380 5385 5390  
 Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Gln Ala  
 5395 5400 5405  
 Leu Arg Asn Gly Glu Cys Ser Ile Ala Leu Ala Gly Gly Val Ser Val  
 5410 5415 5420  
 Met Ser Thr Pro Ala Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu  
 5425 5430 5435 5440  
 Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr  
 5445 5450 5455  
 Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp  
 5460 5465 5470  
 Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala  
 5475 5480 5485  
 Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro  
 5490 5495 5500  
 Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Val Asp Ala Ala Leu Thr  
 5505 5510 5515 5520  
 Gly Ser Asp Ile Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu  
 5525 5530 5535  
 Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp  
 5540 5545 5550  
 Arg Pro Ala Asn Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile  
 5555 5560 5565  
 Ala His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val  
 5570 5575 5580  
 Gln Ala Ile Arg His Gly Val Leu Pro Lys Thr Leu His Val Asp Arg  
 5585 5590 5595 5600  
 Pro Thr Ser His Val Asp Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr  
 5605 5610 5615  
 Glu Ala Met Pro Trp Pro Glu Thr Asp Arg Pro Arg Arg Ala Gly Ile  
 5620 5625 5630  
 Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Thr Ile Val Glu Gln  
 5635 5640 5645  
 Ala Pro Ala Ala Glu Asp Glu Pro Glu Thr Gly Pro Pro Ala Asp Ala  
 5650 5655 5660  
 Pro Pro Thr Val Val Pro Trp Val Leu Ser Ala Ala Thr Glu Asp Ala  
 5665 5670 5675 5680  
 Leu Arg Glu Gln Ala Ala Arg Leu Ala Thr Tyr Leu Asp Glu Arg Pro  
 5685 5690 5695  
 Glu Pro Ser Pro Ala Asp Ile Gly Ser Ser Leu Val Thr Thr Arg Ala  
 5700 5705 5710

Ala Leu Asp His Arg Ala Val Val Leu Gly Glu Asp Arg Asp Ala Leu  
 5715 5720 5725  
 Arg Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala Asn Gly Lys Ser Gly Pro Ala Val  
 5730 5735 5740  
 Val Arg Gly Leu Ala Arg Pro Gly Gln Lys Val Ala Phe Leu Phe Thr  
 5745 5750 5755 5760  
 Gly Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly Arg Glu Leu His Arg His  
 5765 5770 5775  
 Leu Pro Val Phe Arg Gln Phe Phe Asp Glu Ala Cys Ala Ala Leu Asp  
 5780 5785 5790  
 Ala His Leu Pro Val Pro Ile Ala Ala Leu Phe Ala Gln Ala Asp  
 5795 5800 5805  
 Gly Ala Asp Ala Gly Leu Ile Asp Gly Thr Glu Phe Ala Gln Pro Ala  
 5810 5815 5820  
 Leu Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Cys Arg Thr Leu Glu Phe Cys Gly  
 5825 5830 5835 5840  
 Val Arg Pro Val Tyr Val Ala Gly His Ser Val Gly Glu Ile Ala Ala  
 5845 5850 5855  
 Ala His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu Val  
 5860 5865 5870  
 Val Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Ala Gly Gly Ala Met  
 5875 5880 5885  
 Val Ala Leu Gln Val Ser Glu Asp Asp Leu Leu Pro Ser Leu Thr Pro  
 5890 5895 5900  
 Trp Leu Glu Gln Asp Arg Leu Gly Ile Ala Ala Val Asn Gly Ala Ala  
 5905 5910 5915 5920  
 Ser Thr Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Val Ala Glu  
 5925 5930 5935  
 His Trp Gln Ala Arg Gly Arg Lys Val Arg Arg Leu Thr Val Ser His  
 5940 5945 5950  
 Ala Phe His Ser Pro Arg Met Asp Pro Met Leu Asp Gln Phe Arg Val  
 5955 5960 5965  
 Val Val Glu Gly Ile Arg Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro Val Val Ser  
 5970 5975 5980  
 Ser Val Thr Gly Arg Leu Ala Glu Pro Gly Gln Leu Thr Thr Ala Asp  
 5985 5990 5995 6000  
 Tyr Trp Val Arg His Val Arg Gln Thr Val Arg Phe His Asp Ala Leu  
 6005 6010 6015  
 Gln Thr Leu Gln Thr Glu Asn Val Thr Ala Phe Leu Glu Ile Gly Pro  
 6020 6025 6030  
 Asp Gly Gln Leu Ser Ala Met Ala Gln Glu Thr Leu Thr Ala Gln Val  
 6035 6040 6045  
 His Thr Ile Pro Thr Leu Arg Lys Asn Arg Ser Glu Thr Thr Gly Leu  
 6050 6055 6060  
 Leu Thr Ala Leu Ala Gln Leu His Thr Thr Gly Thr Val Pro Asp Trp  
 6065 6070 6075 6080  
 Thr Ala Tyr Leu Asn His His Pro Thr Pro Ser Thr Pro Val Pro Thr  
 6085 6090 6095  
 Tyr Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Met His Gly Gly Thr Gln Ala  
 6100 6105 6110  
 Thr Asp Val Ser Ser Ala Gly Leu Ser Gly Ala Asn His Pro Leu Leu  
 6115 6120 6125  
 Gly Ala Ala Val Pro Leu Ala Gly Gly Glu Gly His Leu Phe Thr Gly  
 6130 6135 6140  
 Arg Leu Ser Val Arg Thr His Arg Trp Leu Ala Asp His Gln Val Gly  
 6145 6150 6155 6160  
 Ser Thr Val Val Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg  
 6165 6170 6175  
 Ala Gly Asp Gln Val Gly Cys Gly His Val Glu Glu Leu Thr Leu Glu  
 6180 6185 6190  
 Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Ser Gly Ala Val Gln Ile Gln Leu Arg

6195 6200 6205  
 Leu Arg Arg Ala Asp Glu Ser Gly Arg Arg Glu Leu Val Val Tyr Gly  
 6210 6215 6220  
 Arg Leu Ala Thr Asp Arg Glu Asp Leu Trp Ser Glu Glu Glu Trp Thr  
 6225 6230 6235 6240  
 Arg His Ala Ser Gly Val Val Val Ala Ala Ala Pro Ser Ala Pro Glu  
 6245 6250 6255  
 Pro Val Gln Leu Thr Val Trp Pro Pro Glu Gly Ala Thr Glu Leu Ile  
 6260 6265 6270  
 Val Lys Asp Leu Tyr Glu Arg Ile Ala Gly Thr Ser Phe Gly Tyr Gly  
 6275 6280 6285  
 Pro Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Leu Asp Asp Ala Val  
 6290 6295 6300  
 Phe Ala Glu Val Val Leu Pro Gln Asp Gln Tyr Ala Val Ala Ser Arg  
 6305 6310 6315 6320  
 Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Gly Val Ala  
 6325 6330 6335  
 Leu Gly Gln Pro Ala Ala Asp Thr Ala Glu Pro His Thr Asp Arg Met  
 6340 6345 6350  
 Pro Phe Ser Trp Ser Gly Val Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Thr Ala  
 6355 6360 6365  
 Leu Arg Val Arg Leu Asp Ile Ala Ser Pro Glu Asp Val Ser Leu Leu  
 6370 6375 6380  
 Val Ala Asp Gly Ser Gly Ala Pro Val Ala Ala Val Asn Ser Leu Lys  
 6385 6390 6395 6400  
 Leu Arg Pro Val Ala Ala Asp Leu Ala Ser Ala Gly Val Ala Asp Ser  
 6405 6410 6415  
 Leu Phe Arg Leu Glu Trp Ser Lys Ala Val Asp Asp Glu Pro Gly Arg  
 6420 6425 6430  
 Ala Glu Pro Gly Gln Trp Ala Leu Ile Gly Thr Pro Pro Gly Ala Asp  
 6435 6440 6445  
 Phe Thr Pro Gly Glu Asp Gly Val Ile Ile Gly Ser Tyr Pro Asp Met  
 6450 6455 6460  
 Ala Ala Leu Thr Asp Ala Leu Asp Lys Gly Val Ala Val Pro Gln Arg  
 6465 6470 6475 6480  
 Val Leu Leu Ser Ala Pro Ser Glu Glu Glu Asp Gln Ala His Asp  
 6485 6490 6495  
 Leu Ala Ser Ala Val Asp Lys Ala Thr Asn Ala Leu Leu Ala Val Leu  
 6500 6505 6510  
 Gln Gln Trp Leu Ser Asp Asp Arg Phe Asp Ser Ser Arg Leu Ala Val  
 6515 6520 6525  
 Leu Thr Arg His Ala Val Ser Thr Ala Gly Gln Glu Asp Val Thr Asp  
 6530 6535 6540  
 Leu Ala His Ala Ser Trp Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ser Glu  
 6545 6550 6555 6560  
 His Pro Asp Arg Phe Val Leu Ala Asp Thr Asp Gly Thr Gln Ile Ser  
 6565 6570 6575  
 His Ala Ala Leu Pro Ala Leu Leu Ser Gly Glu Pro Gln Val Ala  
 6580 6585 6590  
 Leu Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Pro Arg Leu Ala Arg Ala Val Ala  
 6595 6600 6605  
 Ser Gly Asp Gly Pro Val Ala Arg Val Asp Pro Ala Gly Thr Val Leu  
 6610 6615 6620  
 Val Thr Gly Gly Thr Gly Thr Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg His Leu  
 6625 6630 6635 6640  
 Val Val Glu His Gly Val Arg Arg Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly  
 6645 6650 6655  
 Gly Glu Ser Glu Gly Ala Ala Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Gly Leu  
 6660 6665 6670  
 Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp Val Gly Asp Arg Gly Ala  
 6675 6680 6685

Val Ala Glu Leu Leu Ala Gly Ile Pro Ala Gly His Pro Leu Thr Ala  
 6690 6695 6700  
 Val Val His Ala Ser Gly Val Thr Asp Asp Ala Val Ile Glu Ala Leu  
 6705 6710 6715 6720  
 Thr Ala Glu Gln Val Gly Arg Val Leu Arg Ser Lys Val Asp Gly Ala  
 6725 6730 6735  
 Val Asn Leu His Glu Leu Thr Arg Gly Leu Asp Leu Ser Ala Phe Val  
 6740 6745 6750  
 Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Val Phe Gly Asn Pro Gly Gln Gly Asn  
 6755 6760 6765  
 Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Val Arg Arg Arg  
 6770 6775 6780  
 Ala Glu Gly Leu Ala Ala Arg Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu  
 6785 6790 6795 6800  
 Ala Ser Ala Met Thr Ser Arg Leu Ala Gly Ala Asp Leu Val Arg Met  
 6805 6810 6815  
 Gly Arg Ala Gly Leu Leu Pro Leu Thr Thr Gly Gln Gly Leu Ala Leu  
 6820 6825 6830  
 Phe Asp Ala Ala His Arg Thr Asp Glu Pro Leu Val Leu Pro Met Arg  
 6835 6840 6845  
 Leu Asp Thr Thr Ala Leu Arg Ser Thr Thr Gly Gln Pro Pro Ala Leu  
 6850 6855 6860  
 Leu Arg Asn Leu Val Arg Val Gln Ala Arg Arg Thr Ala Gly Ala Ala  
 6865 6870 6875 6880  
 Pro Gly Pro Asp Ala Ala Thr Phe Gln Gln Gln Leu Ile Ser Leu  
 6885 6890 6895  
 Ser Val Ala Glu Arg Gly Arg Val Leu Leu Glu Thr Val Arg Gly His  
 6900 6905 6910  
 Ala Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gly Pro Glu Ala Val Asp Val Asp  
 6915 6920 6925  
 Lys Gly Phe Met Glu Ala Gly Phe Asp Ser Leu Ser Ala Val Glu Phe  
 6930 6935 6940  
 Arg Asn Arg Leu Thr Ser Thr Thr Gly Leu Arg Met Pro Ala Thr Val  
 6945 6950 6955 6960  
 Thr Phe Asp Tyr Pro Ser Pro Ala Ala Leu Ala Glu His Leu Leu Thr  
 6965 6970 6975  
 Arg Leu Val Pro Glu Val Ala Met Pro Ala Glu Glu Gln His Pro His  
 6980 6985 6990  
 Thr Arg Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Arg Pro Gly Asp Glu Gln Gly  
 6995 7000 7005  
 Gly Ala Ile Asp Asp Met Asp Val Asp Ser Leu Val Glu Leu Ala Leu  
 7010 7015 7020  
 Gly Glu  
 7025

<210> 4  
 <211> 3712  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 4  
 Met Ser Lys Pro His Glu Lys Val Val Ala Ala Leu Arg Ala Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Ala Asn Glu Arg Leu Arg Glu Leu Asn Asp Glu Leu Ala Ser Ala  
 20 25 30  
 Ser Arg Glu Pro Val Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly  
 35 40 45  
 Gly Val Thr Ser Pro Glu Glu Leu Trp Asp Leu Val Ala Gly Gly Thr  
 50 55 60  
 Asp Ala Val Ser Glu Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Glu

65	70	75	80
Leu Tyr His Pro Asp	Pro Asp His Ser Gly	Thr Ser Tyr Val Arg	Glu
Gly Gly Phe Leu His	Glu Ala Ala Glu Phe	Asp Pro Val Phe Phe	Gly
Met Ser Pro Arg Glu	Ala Leu Ala Thr Asp	Pro Gln Gln Arg	Leu Leu
Leu Glu Thr Ala Trp	Glu Ala Phe Glu Arg	Gly Gly Ile Asp	Pro Leu
Arg Leu Arg Gly Ser	Arg Thr Gly Val Phe	Val Gly Val Met Tyr	Asn
Asp Tyr Leu Thr Arg	Leu Gln Pro Ala Pro	Ala Asp Phe Glu Gly	Gln
Leu Gly Asn Gly Ser	Ala Gly Ser Val Ala	Thr Gly Arg Leu Ala	Tyr
Thr Phe Gly Leu Glu	Gly Pro Ala Val Thr	Val Asp Thr Ala Cys	Ser
Ser Ser Leu Val Ala	Leu His Leu Ala Ala	Gln Ala Leu Arg Asn	Gly
Glu Cys Thr Met Ala	Leu Ala Gly Gly Val	Ala Val Met Ala Thr	Pro
Gly Pro Phe Thr Glu	Phe Ser Arg Gln Arg	Gly Leu Ala Val Asp	Gly
Arg Cys Lys Pro Phe	Ala Ala Ala Ala Asp	Gly Thr Gly Trp Ala	Glu
Gly Val Gly Leu Leu	Leu Val Glu Arg Leu	Ser Asp Ala Arg Arg	Asn
Gly His Pro Val Leu	Ala Val Ile Arg Gly	Thr Ala Val Asn Gln	Asp
Gly Ala Ser Ser Gly	Leu Thr Val Pro Asn	Gly Pro Ser Gln Gln	Arg
Val Ile Arg Gln Ala	Leu Ala Asn Ala Gly	Leu Ser Ala Ala Asp	Val
Asp Ala Val Glu Ala	His Gly Thr Gly Thr	Pro Leu Gly Asp Pro	Ile
Glu Ala Gln Ala Leu	Ile Ala Thr Tyr Gly	Gln Asp Arg Pro Ala	Gly
Arg Pro Leu Trp Leu	Gly Ser Leu Lys Ser	Asn Ile Gly His Thr	Gln
Ala Ala Ala Gly Ala	Ala Gly Val Met Lys	Met Val Gln Ala Met	Arg
His Gly Thr Leu Pro	Lys Ser Leu His Ile	Asp Ala Pro Thr Pro	Gln
Val Asp Trp Glu Ala	Gly Ala Val Glu Leu	Leu Thr Glu Ala Val	Pro
Trp His Glu Thr Asp	Arg Pro Arg Arg Ala	Gly Val Ser Ser Phe	Gly
Val Ser Gly Thr Asn	Ala His Val Ile Ile	Glu Glu Ala Pro Pro	Thr
Glu Ala Pro Glu Gly	Val Thr Ala Arg Ala	Pro Leu Asn Ala Glu	Thr
Leu Pro Trp Val Val	Ser Gly Arg Gly Val	Glu Ala Val Arg Ala	Gln
Ala Gly Gln Leu Arg	Ser Tyr Leu Ser Glu	Arg Gln Asp Ser Ser	Leu
Glu Gly Ile Gly Leu	Ser Leu Ala Thr Thr	Arg Ser Ala Phe Gln	His
Arg Ala Val Val Leu	Ala Ala Asp His Asp	Gly Phe Met Ala Gly	Leu
Asp Ala Leu Ala Thr	Gly Glu Pro Ala Lys	Gly Leu Val Asp Gly	Glu

Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Leu	Val	Phe	Pro	Gly	Gln	Gly	Ser
				565					570					575	
Gln	Trp	Ala	Gly	Met	Ala	Leu	Glu	Leu	Leu	Asp	Ser	Ser	Ser	Val	Phe
			580					585					590		
Arg	Asp	Arg	Met	Glu	Ala	Cys	Ala	Gln	Ala	Leu	Ser	Pro	Tyr	Ile	Asp
		595					600					605			
Trp	Ser	Leu	Thr	Glu	Val	Leu	Arg	Ser	Cys	Glu	Gly	Glu	Leu	Glu	Arg
	610					615					620				
Val	Asp	Val	Val	Gln	Pro	Ala	Leu	Trp	Ala	Val	Met	Val	Ser	Leu	Ala
	625				630					635					640
Glu	Leu	Trp	Arg	Ser	Phe	Gly	Val	Arg	Pro	Ala	Ala	Val	Leu	Gly	His
				645					650					655	
Ser	Gln	Gly	Glu	Ile	Ala	Ala	Ala	Cys	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu
			660					665					670		
Glu	Asp	Ala	Ala	Leu	Val	Val	Ala	Leu	Arg	Ser	Gln	Ala	Ile	Ala	Thr
		675					680					685			
Glu	Leu	Ala	Gly	Arg	Gly	Ala	Met	Leu	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Lys	Ala
	690					695					700				
Arg	Ala	Gln	Asp	Trp	Met	Thr	Gly	Arg	Ala	Glu	Arg	Leu	Ser	Val	Ala
	705				710					715					720
Ala	Val	Asn	Gly	Pro	Gly	Ser	Val	Val	Val	Ser	Gly	Asp	Val	Asp	Ala
				725					730					735	
Val	Glu	Glu	Leu	Arg	Ala	Glu	Leu	Ala	Ala	Glu	Gly	Val	Arg	Val	Arg
			740				745						750		
Arg	Leu	Pro	Val	Asp	Tyr	Ala	Ser	His	Ser	Ser	His	Val	Glu	Arg	Ile
		755					760					765			
Arg	Thr	Arg	Leu	Leu	Ala	Ala	Leu	Ala	Pro	Val	Ser	Pro	Arg	Pro	Ser
	770					775					780				
Glu	Ile	Thr	Leu	Tyr	Ser	Ser	Val	Thr	Gly	Gly	Pro	Ile	Asp	Thr	Thr
	785				790					795					800
Thr	Met	Asp	Ala	Glu	Tyr	Trp	Tyr	Arg	Asn	Leu	Arg	Gln	Thr	Val	Glu
				805					810					815	
Phe	Glu	Arg	Ala	Val	Arg	Thr	Ser	Met	Ser	Asp	Gly	Tyr	Arg	Phe	Phe
			820					825					830		
Ile	Glu	Ser	Ser	Pro	His	Pro	Val	Leu	Thr	Thr	Gly	Ile	Glu	Glu	Thr
		835					840					845			
Ala	Glu	Asp	Ala	Asp	Arg	Phe	Ala	Ala	Ala	Val	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg
	850					855					860				
Ser	Asp	Gly	Gly	Pro	Asp	Arg	Phe	Leu	Thr	Ala	Leu	Ala	Glu	Ala	His
	865				870					875					880
Val	Arg	Gly	Val	Pro	Val	Glu	Trp	Ala	Val	Met	Phe	Ala	Gly	Arg	Pro
				885					890					895	
Val	Ser	Gln	Pro	Asp	Leu	Pro	Thr	Tyr	Ser	Phe	Gln	Arg	Gln	Arg	Tyr
			900					905					910		
Trp	Leu	Ala	Pro	Asp	Thr	Ser	Pro	Gly	Asp	Asp	Gly	Gly	Gly	Asp	Glu
		915					920					925			
Arg	Ser	Glu	Thr	Arg	Phe	Trp	Glu	Ala	Val	Glu	Arg	Gln	Asp	Leu	Gly
	930					935					940				
Glu	Leu	Ser	Glu	Thr	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Ala	Asp	Arg	Gln	Ala	Ser
	945				950					955					960
Leu	Gly	Glu	Leu	Leu	Pro	Ala	Leu	Trp	Thr	Trp	Arg	Glu	Gln	Asn	Arg
				965					970					975	
Ser	Ala	Ala	Val	Leu	Asp	Ser	Trp	Arg	Tyr	Arg	Val	Ser	Trp	Arg	Pro
			980					985					990		
Val	Ser	Pro	Ala	Ser	Asp	Pro	Ala	Leu	Pro	Gly	Thr	Trp	Leu	Ile	Val
		995					1000					1005			
Val	Pro	Ala	Gly	Thr	Ala	Asp	Gln	Gln	Trp	Ala	Glu	Ala	Leu	Ser	Arg
	1010					1015					1020				
Ala	Ala	Glu	Gly	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Val	Arg	Val	Glu	Leu	Gly	Arg
	1025				1030					1035					1040
Ala	Glu	Ala	Gly	Arg	Glu	Glu	Tyr	Ala	Ala	Arg	Leu	Ala	Glu	Ala	Ala

1045 1050 1055  
 Ala Gly Gly Pro Val Ala Gly Val Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ala Glu  
 1060 1065 1070  
 Glu Pro Ala Asp Ala Asp Pro Val Trp Arg Pro Tyr Val Thr Ser Thr  
 1075 1080 1085  
 Leu Ala Leu Met Gln Ala Leu Gly Asp Ala Gly Ile Gly Ala Pro Leu  
 1090 1095 1100  
 Trp Leu Ala Thr Arg Gly Ala Val Ser Ile Gly Arg Ser Asp Lys Pro  
 1105 1110 1115 1120  
 Val Pro Ser Thr Ala Ala Gln Ala Gln Leu Trp Gly Leu Gly Arg Val  
 1125 1130 1135  
 Met Gly Leu Glu His Pro Glu Arg Trp Gly Gly Leu Val Asp Leu Pro  
 1140 1145 1150  
 Glu Thr Ala Asp Ala Arg Ala Thr Ala Arg Leu Ala Gly Ile Leu Ala  
 1155 1160 1165  
 Gly Gly Leu Gly Pro Glu Asp Gln Cys Ala Val Arg Ser Ser Gly Val  
 1170 1175 1180  
 Tyr Val Arg Arg Leu Val Arg Ala Pro Leu Asp Arg Arg Ala Arg Arg  
 1185 1190 1195 1200  
 Pro Ser Trp His Thr Ser Arg Thr Ala Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly  
 1205 1210 1215  
 Gly Leu Gly Ala His Val Ala Arg Trp Leu Ala Ser Thr Gly Ala Glu  
 1220 1225 1230  
 His Leu Val Leu Thr Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Thr Asp  
 1235 1240 1245  
 Glu Leu Cys Ala Glu Leu Ser Ala Leu Gly Val Arg Val Ser Val Val  
 1250 1255 1260  
 Ala Cys Asp Val Ser Asp Arg Asp Gln Leu Ala Ala Thr Leu Ala Arg  
 1265 1270 1275 1280  
 Leu Thr Ala Asp Gly His Thr Val Arg Thr Val Val His Ala Ala Gly  
 1285 1290 1295  
 Val Ser Thr Pro Gly Ala Leu Ala Asp Leu Gly Pro Ala Glu Phe Ala  
 1300 1305 1310  
 Glu Ala Val Ala Gly Lys Ala Ala Gly Ala Ala His Leu Asp Glu Leu  
 1315 1320 1325  
 Leu Gly Asp Ala Glu Leu Asp Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Asn Ala  
 1330 1335 1340  
 Gly Val Trp Gly Gly Gly Gln Gly Ala Tyr Ala Ala Ala Asn Ala  
 1345 1350 1355 1360  
 Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Lys Arg Arg Arg Ser Arg Gly Arg Val Ala  
 1365 1370 1375  
 Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Ala Gly Gly Gly Met Ala Ala Glu  
 1380 1385 1390  
 Arg Thr Ala Asp Glu Gln Leu Arg Arg Arg Gly Val Arg Ala Met Asp  
 1395 1400 1405  
 Pro Ala Met Ala Ile Ser Ala Leu Gln Glu Ala Leu Glu His Glu Glu  
 1410 1415 1420  
 Thr Phe Leu Ala Val Ala Asp Met Asp Trp Asp Arg Phe Leu Pro Ser  
 1425 1430 1435 1440  
 Phe Thr Met Ala Arg Pro Arg Pro Leu Leu Asp Asp Leu Pro Glu Val  
 1445 1450 1455  
 Gln Arg Gln Arg Leu Ser Ala Ala Pro Ser Trp Ala Thr Ala Glu Thr  
 1460 1465 1470  
 Asp Gly Pro Ala Leu Ala Gln Gln Leu Ala Gly Val Phe Glu Pro Glu  
 1475 1480 1485  
 Arg Gly Arg Arg Leu Leu Asp Leu Val Arg Lys His Ala Ala Ala Val  
 1490 1495 1500  
 Leu Gly Tyr Ala Gly Pro Asn Glu Val Glu Ala Glu Arg Ala Phe Arg  
 1505 1510 1515 1520  
 Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Met Arg Asn Arg Leu  
 1525 1530 1535

Gln Pro Ala Thr Gly Leu Thr Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp His  
 1540 1545 1550  
 Pro Thr Pro Arg Ala Leu Ala Ala His Leu Arg Asp Glu Leu Phe Gly  
 1555 1560 1565  
 Val Gln Asp Asp Thr Pro Glu Pro Ala Arg Ala Ser Ala Pro Asp Asp  
 1570 1575 1580  
 Asp Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Gly Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val  
 1585 1590 1595 1600  
 Ser Ser Pro Glu Gly Leu Trp Glu Leu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Ala  
 1605 1610 1615  
 Met Ser Ser Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp Asp Leu Asp Ser Leu Ala  
 1620 1625 1630  
 Gly Asp Gly Pro Gly Gln Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Gly  
 1635 1640 1645  
 Phe Leu Asp Asp Ala Ala Gly Phe Asp Ala Ala Leu Phe Gly Ile Ser  
 1650 1655 1660  
 Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu  
 1665 1670 1675 1680  
 Ala Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Pro Ser Ala Asp Leu  
 1685 1690 1695  
 Arg Ser Ser Arg Thr Gly Val Phe Ile Gly Ala Ser Ser Gln Gly Tyr  
 1700 1705 1710  
 Ala Gln Val Ala Ala Glu Ser Ala Glu Gly Val Glu Gly His Val Val  
 1715 1720 1725  
 Thr Gly Asp Ala Ala Ser Val Met Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe  
 1730 1735 1740  
 Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser  
 1745 1750 1755 1760  
 Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys  
 1765 1770 1775  
 Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Val Thr Pro Ala Ala  
 1780 1785 1790  
 Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys  
 1795 1800 1805  
 Lys Ala Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val  
 1810 1815 1820  
 Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His  
 1825 1830 1835 1840  
 Pro Val Leu Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala  
 1845 1850 1855  
 Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile  
 1860 1865 1870  
 Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala  
 1875 1880 1885  
 Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala  
 1890 1895 1900  
 Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro  
 1905 1910 1915 1920  
 Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala  
 1925 1930 1935  
 Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Ile Gln Ala Met Gly His Gly  
 1940 1945 1950  
 Thr Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Arg Pro Ser Ser Gln Val Asp  
 1955 1960 1965  
 Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp Pro  
 1970 1975 1980  
 Glu Ala Asp Arg Pro Arg Arg Ala Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser  
 1985 1990 1995 2000  
 Gly Thr Asn Ala His Val Ile Ile Glu His Ala Pro Gln Val Thr Pro  
 2005 2010 2015  
 Ala Ser Gln Ala Pro Glu Pro Val Lys Ser Pro Asp Ala Val Glu Ala



2020 2025 2030  
 Asp Arg Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Gly Ser Asp Ala Ala Leu  
 2035 2040 2045  
 Gly Glu Val Ala Glu Arg Leu Ala Ala Tyr Ala Glu Ser His Pro Glu  
 2050 2055 2060  
 Val Ser Ala Ala Glu Val Ala Phe Ser Leu Ala Thr Thr Arg Ser Leu  
 2065 2070 2075 2080  
 Leu Pro Cys Arg Ala Ala Val Val Gly Ala Asp Arg Asp Glu Leu Val  
 2085 2090 2095  
 Gln Arg Ile Arg Ser Val Gly Gly Gly Thr Thr Ala Pro Gly Val Phe  
 2100 2105 2110  
 Cys Gly Thr Ala Ser Ser Glu Cys Thr Thr Ala Phe Leu Phe Ser Gly  
 2115 2120 2125  
 Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly His Glu Leu Tyr Ala Ala His  
 2130 2135 2140  
 Pro Glu Phe Ala Glu Ala Leu Asp Glu Val Cys Gly His Leu Asp Val  
 2145 2150 2155 2160  
 Phe Gly Asp Arg Pro Leu Lys Glu Val Leu Phe Ala Gln Ala Asp Gly  
 2165 2170 2175  
 Ala Asp Ala Gly Leu Ile Asp Gly Ala Gly Phe Ala Gln Pro Ala Leu  
 2180 2185 2190  
 Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Tyr Arg Thr Leu Glu Ala Trp Gly Ile  
 2195 2200 2205  
 Thr Pro Asp Tyr Leu Ala Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Ala Ala Ala  
 2210 2215 2220  
 His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu Val Thr  
 2225 2230 2235 2240  
 Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Gly Gly Gly Ala Met Val  
 2245 2250 2255  
 Ala Val Gln Ala Ser Glu Asp Glu Ile Leu Ala Ile Ser Ala Pro Trp  
 2260 2265 2270  
 Leu Glu Gly Asp Gly Val Gly Ile Ala Ala Val Asn Gly Pro Ala Ser  
 2275 2280 2285  
 Val Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Ile Ala Gly His  
 2290 2295 2300  
 Trp Arg Ala Gln Gly Arg Lys Thr Arg Arg Leu Ser Val Ser His Ala  
 2305 2310 2315 2320  
 Phe His Ser Pro His Met Asp Pro Met Leu Asp Gly Phe Arg Arg Val  
 2325 2330 2335  
 Val Asp Gly Met His Leu Val Glu Pro Val Ile Pro Val Ile Ser Asn  
 2340 2345 2350  
 Leu Thr Gly Arg Leu Ala Asp Pro Gly Gln Leu Thr Ser Ala Asp Tyr  
 2355 2360 2365  
 Trp Val Arg His Val Arg Gln Ala Val Arg Phe His Asp Gly Leu Gln  
 2370 2375 2380  
 Thr Leu His Asp Gln Gly Val Thr Thr Tyr Leu Glu Ile Gly Pro Asp  
 2385 2390 2395 2400  
 Ala Gln Leu Thr Ala Met Ala Gln Glu Ala Leu Ser Pro Gln Ser His  
 2405 2410 2415  
 Thr Val Ser Thr Leu Arg Arg Asn Gln Pro Glu Thr Thr Ser Leu Leu  
 2420 2425 2430  
 Thr Thr Leu Ala Arg Leu His Thr Thr Gly Thr Thr Pro Asp Trp Ile  
 2435 2440 2445  
 Thr Tyr Leu Asn His Arg Pro Ser Ser Pro Thr Pro Leu Pro Thr Tyr  
 2450 2455 2460  
 Pro Phe Gln His His Arg Tyr Trp Pro Arg Gly Asp Ala Gln Ala Ala  
 2465 2470 2475 2480  
 Asp Val Ser Ser Ala Gly Leu Ser Gly Ala Asn His Pro Leu Leu Gly  
 2485 2490 2495  
 Ala Ala Val Pro Leu Ala Asp Gly Asp Gly His Leu Phe Thr Gly Arg  
 2500 2505 2510

Leu Ser Ala Arg Thr His Arg Trp Leu Ala Asp His Gln Val Gly Gly  
 2515 2520 2525  
 Asn Val Val Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg Ala  
 2530 2535 2540  
 Gly Asp Gln Val Gly Cys Ser Gln Val Glu Glu Leu Thr Leu Glu Ala  
 2545 2550 2555 2560  
 Pro Leu Val Leu Pro Glu Ser Gly Ala Val Gln Val Gln Leu Arg Leu  
 2565 2570 2575  
 Gly Arg Ala Asp Glu Ser Gly Arg Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Arg  
 2580 2585 2590  
 Leu Ala Gly Gly Gly Glu Asp Leu Trp Leu Glu Glu Glu Trp Thr Arg  
 2595 2600 2605  
 His Ala Ser Gly Val Leu Ser Ser Ala Ser Ala Pro Glu Pro Val Ala  
 2610 2615 2620  
 Leu Thr Val Trp Pro Pro Ser Ala Ala Glu Ala Val Pro Val Glu Gly  
 2625 2630 2635 2640  
 Phe Tyr Thr Gly Leu Ala Glu Ser Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Ala Phe  
 2645 2650 2655  
 Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Gln Gly Asp Thr Val Phe Ala Glu  
 2660 2665 2670  
 Val Gln Leu Pro Glu Val Val Arg Glu Glu Ala Ala Ser Tyr Thr Ile  
 2675 2680 2685  
 His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu Gln Ala Val Gly Phe Val Thr  
 2690 2695 2700  
 Asp Gly Ser Asp Asn Pro Val Val Arg Met Pro Phe Ala Trp Ser Gly  
 2705 2710 2715 2720  
 Val Ser Met Tyr Ala Ser Gly Ala Ser Glu Leu Arg Val Arg Leu Ala  
 2725 2730 2735  
 Arg Thr Gly Pro Glu Thr Val Thr Phe Ala Val Thr Asp Pro Thr Gly  
 2740 2745 2750  
 Arg Pro Val Ala Ser Val Gly Ser Leu Val Met Arg Pro Val Ala Thr  
 2755 2760 2765  
 Gly Val Pro Arg Leu Thr Arg Asn Gly Leu His Glu Val Val Trp Glu  
 2770 2775 2780  
 Gln Leu Leu Asp Ala Pro Ala Thr Pro Ala Thr Glu Cys Ala Val Ile  
 2785 2790 2795 2800  
 Gly Asp Ala Asp Ala Ala Leu Leu Gly Ala Glu Ala His Pro Asp  
 2805 2810 2815  
 Leu Ala Ser Leu Gly Glu Ala Val Pro Pro Leu Val Val Ala Val Ala  
 2820 2825 2830  
 Gly Gly Asp Gly Thr Arg Ala Ala Leu Glu Arg Ala Leu Gly Trp Val  
 2835 2840 2845  
 Gln Gly Trp Met Ala Glu Glu Arg Phe Ala Gly Ser Arg Leu Ala Val  
 2850 2855 2860  
 Val Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Ala Gly Glu Val Leu Ala Asp  
 2865 2870 2875 2880  
 Ala Ala Gly Ala Ala Val Thr Gly Leu Val Lys Ser Ala Glu Ser Glu  
 2885 2890 2895  
 Asn Pro Gly Arg Phe Leu Leu Val Asp Val Asp Gly Thr Thr Glu Ser  
 2900 2905 2910  
 Trp Arg Ala Leu Pro Thr Leu Gly Gly Gly Asp Glu Pro Gln Ile Ala  
 2915 2920 2925  
 Leu Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Pro Arg Leu Val Arg Ala Gly Glu  
 2930 2935 2940  
 Asp Gly Gly Ser Leu Leu Pro Pro Ala Gly Ala Asp Ala Trp Arg Leu  
 2945 2950 2955 2960  
 Glu Thr Gly Glu Ala Gly Ser Leu Asp Gly Leu Arg Leu Ala Pro Ala  
 2965 2970 2975  
 Glu Asp Ala Gln Ala Ala Leu Leu Pro Gly Gln Val Arg Ile Ala Val  
 2980 2985 2990  
 Arg Ala Ala Gly Leu Asn Phe Arg Asp Val Leu Gly Ala Leu Gly Met

2995 3000 3005  
 Tyr Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ala Gly Glu Val  
 3010 3015 3020  
 Leu Glu Thr Gly Asp Gly Val Thr Gly Leu Ala Val Gly Asp Arg Val  
 3025 3030 3035 3040  
 Met Gly Leu Val Ala Gly Gly Phe Gly Pro Met Ala Val Ala Asp Ser  
 3045 3050 3055  
 Trp Arg Val Val Arg Ile Pro Ser Gly Trp Thr Phe Thr Arg Ala Ala  
 3060 3065 3070  
 Gly Val Pro Val Ala Phe Leu Thr Ala Leu Tyr Gly Leu Arg Glu Leu  
 3075 3080 3085  
 Gly Gly Leu Ala Ala Gly Gln Arg Val Leu Val His Ala Ala Ala Gly  
 3090 3095 3100  
 Gly Val Gly Thr Ala Ala Val Gln Leu Ala Arg Leu Leu Gly Ala Glu  
 3105 3110 3115 3120  
 Val Tyr Ala Thr Ala Ser Ala Pro Lys Gln Glu Tyr Val Ala Asp Leu  
 3125 3130 3135  
 Gly Val Asp Arg Ala Arg Ile Ala Ser Ser Arg Thr Leu Asp Phe Ala  
 3140 3145 3150  
 Ser Ser Phe Pro Glu Val Asp Val Val Leu Asn Ser Leu Ala Gly Glu  
 3155 3160 3165  
 Tyr Val Asp Ala Ser Leu Gly Leu Leu Arg Glu Gly Gly Arg Phe Val  
 3170 3175 3180  
 Glu Met Gly Lys Thr Asp Val Arg Asp Ala Ala Tyr Asp Gly Val  
 3185 3190 3195 3200  
 Thr Tyr Arg Thr Phe Asp Leu Gly Gln Ala Gly Pro Glu Leu Ile Ala  
 3205 3210 3215  
 Arg Met Leu Gly Glu Leu Val Glu Trp Phe Glu Ala Gly Glu Leu Thr  
 3220 3225 3230  
 Pro Val Arg Thr Ala Ala Trp Asp Val Arg Arg Ala Val Gly Ala Phe  
 3235 3240 3245  
 Arg Trp Met Ser Gln Ala Arg His Thr Gly Lys Ile Val Leu Thr Val  
 3250 3255 3260  
 Pro Arg Asp Leu Asp Ala Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr  
 3265 3270 3275 3280  
 Gly Thr Leu Gly Gly Leu Leu Ala Arg His Leu Val Thr Glu His Gly  
 3285 3290 3295  
 Val Arg His Leu Leu Leu Val Ser Arg Thr Gly Glu Arg Ala Ala Leu  
 3300 3305 3310  
 Arg Arg Glu Leu Glu Glu Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Ala Ala Cys  
 3315 3320 3325  
 Asp Met Ala Asp Arg Ala Ala Val Ala Glu Leu Leu Asp Gly Ile Pro  
 3330 3335 3340  
 Ser Glu His Pro Leu Thr Gly Val Phe His Ala Ala Gly Val Leu Asp  
 3345 3350 3355 3360  
 Asp Gly Val Val Thr Gly Leu Asp Ser Ala Arg Leu Ala Arg Val Leu  
 3365 3370 3375  
 Ala Pro Lys Val Asp Gly Ala Leu His Leu His Glu Leu Thr Ala Glu  
 3380 3385 3390  
 Leu Asp Leu Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Met Ser Gly Leu Leu  
 3395 3400 3405  
 Gly Ala Ser Gly Gln Ala Gly Tyr Ala Ala Ala Asn Met Phe Leu Asp  
 3410 3415 3420  
 Ala Leu Ala Gln Gln Arg Arg Ala Gln Gly Leu Pro Ala Leu Ser Leu  
 3425 3430 3435 3440  
 Ala Trp Gly Leu Trp Glu Thr Ala Ser Ala Met Thr Ala His Leu Ser  
 3445 3450 3455  
 Asp Thr Asp Leu Arg Arg Met Gly Gly Ile Gly Met Leu Gly Leu Thr  
 3460 3465 3470  
 Arg Asn Glu Gly Met Glu Leu Leu Asp Ala Ala Trp Gln Ser Gly Glu  
 3475 3480 3485

Ala Leu Leu Val Pro Val Arg Trp Asp His Arg Val Leu Arg Glu Arg  
 3490 3495 3500  
 Ala Ser Ser Gly Ala Arg Val Pro Ser Leu Leu Arg Arg Leu Val Arg  
 3505 3510 3515 3520  
 Ala Pro Arg Arg Arg Thr Val Pro Glu Ser Ala Lys Gly Ala Gly Gly  
 3525 3530 3535  
 Gly Leu Arg Glu Arg Leu Ala Thr Leu Pro Glu Ala Glu Arg Arg Gly  
 3540 3545 3550  
 Met Leu Ile Glu Leu Val Ala Gly His Val Ala Ala Val Leu Gly His  
 3555 3560 3565  
 Ala Gly Thr Asp Ala Val Ser Val Asp Arg Pro Phe Lys Glu Leu Gly  
 3570 3575 3580  
 Phe Asp Ser Leu Thr Ser Val Glu Phe Arg Asn Arg Leu Asn Glu Ala  
 3585 3590 3595 3600  
 Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ser Thr Leu Val Phe Asp His Pro Thr Pro  
 3605 3610 3615  
 Thr Thr Leu Ala Ala Arg Leu Asp Ala Leu Leu Pro Gly Ala Glu Thr  
 3620 3625 3630  
 Ala Thr Thr Val Ala Ala Pro Thr Ser Pro His Glu Glu Leu Asp Arg  
 3635 3640 3645  
 Leu Ala Thr Val Leu Leu Ser Pro Ala Leu Asn Met Ala Asp Arg Asp  
 3650 3655 3660  
 Gly Leu Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Ala Ser Gln Leu Gly Glu Pro  
 3665 3670 3675 3680  
 Thr Gly Pro Ala Asp Gly Ser Thr Val Ala Asp Arg Ile Gln Ser Ala  
 3685 3690 3695  
 Thr Asp Asp Glu Leu Phe Glu Leu Leu Asp Asp Arg Phe Glu Asn Ser  
 3700 3705 3710

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 1808

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Streptomyces sp.

&lt;400&gt; 5

Met Ser Gln His Asp Asp Ala Ser Asp Ala Leu Arg Thr Gly Asp Val  
 1 5 10 15  
 Pro Met Thr Gln Phe Pro Thr Asn Glu Asp Lys Leu Arg Asp Tyr Leu  
 20 25 30  
 Lys Arg Ala Val Thr Asp Leu His His Thr Arg Glu Gln Leu Ala Ala  
 35 40 45  
 Ala Glu Ala Lys Asn Arg Glu Pro Leu Ala Ile Val Ser Met Ser Cys  
 50 55 60  
 Arg Phe Pro Gly Gly Val Arg Ser Pro Glu Ala Leu Trp Gln Leu Val  
 65 70 75 80  
 Arg Ala Gly Glu Asp Val Ile Ser Ser Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp  
 85 90 95  
 Asp Leu Asp Gly Leu Tyr Asn Pro Asp Pro Gly Asn Ser Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Tyr Val Arg Glu Gly Gly Phe Leu Ser Asp Ala Thr Glu Phe Asp Pro  
 115 120 125  
 Ala Val Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Gly Met Asp Pro Gln  
 130 135 140  
 Gln Arg Leu Met Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly  
 145 150 155 160  
 Ile Gly Pro Ala Ser Ala Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ile Gly  
 165 170 175  
 Ala Ser Ala Gln Gly Tyr Ser Leu Leu Phe Gln Asn Ser Arg Glu Glu  
 180 185 190  
 Ala Glu Gly Leu Leu Ala Thr Gly Asp Ser Ala Ser Val Ile Ser Gly

Arg	Val	195	Tyr	Thr	Phe	Gly	200	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	205	Val	Thr	Leu	Asp
Thr	210	Ala	Cys	Ser	Ser	215	Leu	Val	Ala	Leu	His	220	Leu	Ala	Val	Arg	Ser
225	Val	Arg	Gln	Gly	Glu	230	Cys	Ser	Met	Ala	Leu	235	Val	Gly	Gly	Val	Ser
Val	Arg	Gln	Gly	Glu	245	Cys	Ser	Met	Ala	Leu	250	Val	Gly	Gly	Val	Ser	Val
Met	Cys	Thr	Pro	Ala	Ile	Phe	Ile	Glu	Phe	Ser	Arg	Gln	Arg	Gly	Leu		
Ala	Ala	Asp	Gly	Arg	Cys	Lys	Pro	265	Phe	Ala	Ala	Ala	270	Ala	Asp	Gly	Thr
Ser	Trp	275	Gly	Glu	Gly	Ala	Gly	280	Val	Val	Leu	Ile	285	Glu	Arg	Leu	Glu
290	Ala	Arg	Arg	Asn	Gly	His	295	Pro	Val	Leu	Ala	Val	300	Ile	Arg	Gly	Ser
305	Ile	Asn	Gln	Asp	Gly	Ala	Ser	310	Asn	Gly	Leu	Thr	315	Ala	Pro	His	Gly
Ser	Gln	Arg	Arg	Leu	Ile	Gln	Gln	330	Ala	Leu	Ala	Asp	335	Ala	Gln	Leu	Ser
Pro	Gly	Gln	Ile	Asp	Met	Val	Glu	345	Ala	His	Gly	Thr	350	Gly	Thr	Ser	Leu
Gly	Asp	Pro	Ile	Glu	Ala	Gln	Ala	360	Leu	Leu	Glu	Thr	365	Tyr	Gly	Ala	Asn
Arg	370	Pro	Ala	Asp	Arg	Pro	Leu	375	Trp	Leu	Gly	Ser	380	Val	Lys	Ser	Asn
385	Gly	His	Thr	Gln	Ala	Ala	Ala	390	Gly	Leu	Ala	Ser	395	Val	Ile	Lys	Thr
Gln	Ala	Leu	Arg	His	Ala	His	Leu	405	Ala	Arg	Thr	Leu	410	His	Val	Asp	Arg
Pro	Thr	Pro	Arg	Val	Asp	Trp	Ser	420	Ser	Gly	Gly	Val	425	Glu	Leu	Leu	Ala
Asp	Asp	Gln	Pro	Trp	Pro	Glu	Thr	435	Gly	Gln	Pro	Arg	440	Arg	Ala	Ala	Val
Ser	450	Ser	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	455	Thr	Asn	Ala	His	460	Val	Val	Leu	Gln
465	Ala	Pro	Ala	Ser	Glu	Asn	Pro	470	Pro	Leu	Arg	Arg	475	Pro	Gly	Gly	Asp
Val	Ala	Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Pro	485	Leu	Val	Ile	Ser	490	Gly	Lys	Thr	Pro
Glu	Ala	Leu	Arg	Ala	Gln	Ala	Gly	500	Asn	Leu	Val	Ser	505	His	Val	Arg	Glu
His	515	Pro	Asp	Leu	Arg	Leu	Glu	520	Asp	Leu	Gly	Tyr	525	Ser	Leu	Ala	Thr
Arg	530	Ser	Ala	Leu	Gly	His	Arg	535	Ala	Val	Val	Val	540	Ala	Asp	Thr	Pro
545	Gly	Phe	Leu	Arg	Gly	Cys	Glu	550	Ala	Val	Glu	Arg	555	Gly	Glu	Thr	Pro
Ser	Val	Asp	Arg	Gly	Val	Val	Arg	565	Gly	Arg	Gly	Thr	570	Thr	Ala	Phe	Leu
Phe	Thr	Gly	Gln	Gly	Ala	Gln	Arg	580	Val	Gly	Met	Gly	585	Arg	Gln	Leu	Tyr
Ala	Ala	Ile	Pro	Ala	Phe	Ala	Arg	595	Phe	Leu	Asp	Glu	600	Ala	Cys	Ser	His
Leu	610	Asp	Arg	Phe	Thr	Lys	Gln	615	Pro	Leu	Arg	Asp	620	Val	Leu	Phe	Ala
625	Glu	Gly	Ser	Ala	Glu	Ala	Ala	630	Leu	Leu	Asp	Arg	635	Thr	Gly	Phe	Ala
Pro	Ala	Leu	Phe	Ala	Leu	Glu	Val	645	Ala	Leu	Phe	Arg	650	Thr	Gly	Phe	Ala
Trp	Gly	Val	Thr	Pro	Asp	Tyr	Leu	660	Ala	Gly	His	Ser	665	Ile	Gly	Glu	Leu
	675							680						685			

Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Leu Ser Leu Gly Asp Ala Thr Arg  
 690 695 700  
 Leu Val Thr Ala Arg Gly Asn Leu Met Glu Gln Leu Pro Ala Gly Gly  
 705 710 715 720  
 Gly Met Leu Ala Leu Gln Ala Ser Glu Ala Gly Val Leu Pro Leu Leu  
 725 730 735  
 Asp Gly Ala Asp Gly Leu Val Ser Val Ala Ala Val Asn Ser Pro Arg  
 740 745 750  
 Ser Thr Val Val Ala Gly Asp Ser Asp Ala Leu Ala Ala Leu Ala Gly  
 755 760 765  
 Gln Ala Arg Ser Gln Gly Ile Lys Ala Arg His Leu Thr Val Ser His  
 770 775 780  
 Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp Pro Val Leu Asp Ala Tyr Arg Glu  
 785 790 795 800  
 Thr Ala Glu Gln Leu Ser Tyr His Pro Pro Arg Ile Pro Ile Ile Ser  
 805 810 815  
 Thr Val Thr Gly Arg Ser Val Thr Thr Glu Met Ser Glu Pro Gly Tyr  
 820 825 830  
 Trp Val Arg His Ala Arg Glu Ala Val Arg Phe Thr Asp Ala Val Ala  
 835 840 845  
 Thr Leu Arg Gln His Gly Thr Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Gly Pro Asp  
 850 855 860  
 Ala Val Leu Thr Ala Met Thr Arg Glu His Leu Ala Gly Asp Gly Thr  
 865 870 875 880  
 Ser Gly Lys Glu Ser Thr Phe Ala Ala Val Met Arg Arg Asn Arg Pro  
 885 890 895  
 Glu Pro Glu Val Leu Thr Ser Ala Val Ser Gln Leu Phe Ala Arg Gly  
 900 905 910  
 Thr Arg Val Asp Trp Arg Ala Val Phe Ala Asp Val Asp Gly Gln Val  
 915 920 925  
 Val Gln Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Ser Arg Tyr Trp Pro Gln  
 930 935 940  
 Ala Ser Leu Thr Arg Pro Ala Gly Gly Ala Ser Ala Thr Ser Leu Phe  
 945 950 955 960  
 His Leu Arg Trp Val Pro Val Thr Ala Gln Asp Thr Ala Pro Ala Asp  
 965 970 975  
 Asp Trp Ala Leu Leu Gly Gly Ala Asp Ala Leu Pro Gly Gln Gly Phe  
 980 985 990  
 Ala Asp Leu Ala Ser Leu Gly Glu Thr Ile Asp Gly Gly Ser Ala Ala  
 995 1000 1005  
 Pro Arg Thr Val Cys Val Pro Leu Leu Pro Pro Ala Asp Gly Ala Gln  
 1010 1015 1020  
 Asp Ser Ala Ala Thr His Asp Ala Ala His Arg Ala Leu Ala Leu Ala  
 1025 1030 1035 1040  
 Gln Ala Trp Leu Ala Asp Asp Arg Phe Thr Ser Ser Arg Leu Val Phe  
 1045 1050 1055  
 Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Thr Asp Glu Glu Tyr Pro Glu Asp  
 1060 1065 1070  
 Ser Val Asp Ala Phe Ala Tyr Ala Ser Val Trp Gly Leu Leu Arg Ser  
 1075 1080 1085  
 Ala Gln Thr Glu Asn Pro Gly Arg Phe Gly Leu Val Asp Leu Asp Pro  
 1090 1095 1100  
 Asp Ala Asp Pro Asp Ala Ala Gly Gln Arg Cys Pro Val Pro Ala Ala  
 1105 1110 1115 1120  
 Ala Leu Asp Gly Asp Glu Pro Gln Leu Ala Met Arg Arg Gly Val Val  
 1125 1130 1135  
 His Ala Pro Arg Leu Thr Arg Val Thr Ala Ala Pro Lys Asp Pro Asp  
 1140 1145 1150  
 Arg Ala Pro Ala Gly Phe Asp His Gly Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly  
 1155 1160 1165  
 Ala Thr Gly Gly Leu Gly Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Val Val Glu

1170 1175 1180  
 His Gly Val Arg His Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly Ala Ala Ala  
 1185 1190 1195 1200  
 Ser Gly Ala Gln Ala Leu Leu Asp Glu Leu Ala Asp Leu Gly Ala Glu  
 1205 1210 1215  
 Ala Thr Val Val Ser Cys Asp Leu Ala Asp Arg Glu Ala Val Ala Gly  
 1220 1225 1230  
 Leu Leu Ala Gln Val Pro Pro Ala Arg Pro Leu Thr Ala Val Val His  
 1235 1240 1245  
 Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Val Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu  
 1250 1255 1260  
 Arg Val Asp Gly Val Leu Arg Pro Lys Ala Asp Gly Ala Leu His Leu  
 1265 1270 1275 1280  
 His Glu Leu Thr Lys Asp Leu Asp Leu Ala His Phe Ile Leu Phe Ser  
 1285 1290 1295  
 Ser Thr Ala Gly Val Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala  
 1300 1305 1310  
 Ala Asn Thr Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln His Arg Arg Ala Ala Gly  
 1315 1320 1325  
 Leu Ala Ala Val Ser Leu Ala Trp Gly Thr Trp Glu Pro Ser Gly Gly  
 1330 1335 1340  
 Met Thr Gly Gly Leu Thr Arg Ala Asp Leu Glu Arg Met Thr Lys Gly  
 1345 1350 1355 1360  
 Gly Met Pro Pro Leu Ser Pro Arg Asp Gly Leu Ala Leu Phe Asp Ala  
 1365 1370 1375  
 Ala Ile Ala Ser Gly Arg Ala Leu Val Val Pro Ala Val Leu Asp Leu  
 1380 1385 1390  
 Asp Leu Leu Arg Ser Arg Ile Gly Thr Asn Val Pro Ala Leu Leu Arg  
 1395 1400 1405  
 Gly Leu Ile Glu Pro Arg Pro Val Glu Pro Ser Ala Pro Gly Glu Ala  
 1410 1415 1420  
 Ala Glu Ala Leu Ala Leu Arg Met Ala Ser Cys Ser Ala Ala Glu Arg  
 1425 1430 1435 1440  
 Thr Gly Val Leu Leu Asp Leu Val Arg Ala Asp Ala Ala Thr Val Leu  
 1445 1450 1455  
 Gly His Asp Gly Pro His Ala Ile Asp Pro Glu Arg Gly Leu Leu Glu  
 1460 1465 1470  
 Ala Gly Phe Asp Ser Leu Thr Thr Leu Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ala  
 1475 1480 1485  
 Glu Ala Thr Gly Leu Ala Val Pro Ala Gly Tyr Leu Tyr Glu Tyr Pro  
 1490 1495 1500  
 Thr Pro Asn Leu Leu Ala Glu His Leu Ala Ala Ala Leu Ala Glu Ser  
 1505 1510 1515 1520  
 Pro Gln Ser Gly Ala Ala Thr Gly Ala Asp Gly Pro Ala Glu Pro Leu  
 1525 1530 1535  
 Ser Val Leu Phe Gln Gln Ala Tyr Asp Leu Gly Lys Val Thr Glu Gly  
 1540 1545 1550  
 Met Thr Leu Leu Arg Ser Ala Ser Ala Leu Arg Pro Thr Tyr Asp Thr  
 1555 1560 1565  
 Pro Ser Asp Leu Ser Glu Leu Pro Gln Pro Thr Arg Leu Ala Arg Gly  
 1570 1575 1580  
 Pro Glu Arg Ala Thr Leu Leu Cys Phe Ser Ala Ile Val Ala Leu Ala  
 1585 1590 1595 1600  
 Gly Ser His Gln Tyr Ser Arg Phe Ala Ser Ser Phe Arg Glu Glu Arg  
 1605 1610 1615  
 Asp Val Ser Val Leu Tyr Ala Pro Gly Phe Phe Ala Gly Glu Leu Leu  
 1620 1625 1630  
 Pro Thr Ser Leu Glu Thr Val Ile Asp Thr Gln Val Glu Thr Val Arg  
 1635 1640 1645  
 Gln Gln Ala Ala Asp Gly Pro Val Val Leu Val Gly Ala Ser Ser Gly  
 1650 1655 1660

Gly Trp Leu Ala His Ala Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Gly Thr  
 1665 1670 1675 1680  
 Pro Pro Ala Ala Val Val Leu Leu Asp Thr Tyr Leu Pro Asp Asp Gln  
 1685 1690 1695  
 Phe Leu Ala Arg Asp Gln Asp Arg Phe Ile Gly Gly Val Phe Asp Arg  
 1700 1705 1710  
 Gln Asp Arg Phe Ser Ile Arg Glu Asp Val Ser Leu Ser Ala Met Gly  
 1715 1720 1725  
 Trp Tyr Leu His Leu Phe Asp Gly Trp Lys Pro Thr Ala Ile Ser Val  
 1730 1735 1740  
 Pro Glu Leu Leu Val Arg Ala Ser Glu Pro Leu Pro Ser Pro Ser Gly  
 1745 1750 1755 1760  
 Arg Pro Pro Arg Ala Asp Trp Arg Thr Ser Trp His Val Ala Gln  
 1765 1770 1775  
 His Ser Val Glu Val Pro Gly Asp His Phe Thr Met Leu Glu Glu Phe  
 1780 1785 1790  
 Asn Asp Ala Thr Ala Asp Ala Val Arg Arg Trp Leu Leu Asp Ile Asp  
 1795 1800 1805

<210> 6  
 <211> 399  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 6  
 Met Asp Leu Glu Thr Gln Leu Leu Ser Pro Ala Tyr Leu Arg Asn Pro  
 1 5 10 15  
 His Pro Leu Asn Ala Ala Leu Arg Ser Ala Asp Pro Val Gln Arg Ala  
 20 25 30  
 Val Ala Ser Gly Gly Leu Ser Val Trp Val Val Thr Arg Tyr Glu Asp  
 35 40 45  
 Val Arg Ala Leu Leu Ala Asp Ser Arg Leu Gly Lys Gly Val Thr Gln  
 50 55 60  
 Leu Arg Glu Ala Val Leu Leu Asn Ala Gly Asp Glu Arg Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Gln Phe Thr Asp Ser Leu Thr Glu His Met Leu Asn Ser Asp Pro Pro  
 85 90 95  
 Asp His Thr Arg Leu Arg Arg Leu Val Gly Lys Ala Phe Thr Ala Gly  
 100 105 110  
 Arg Ile Glu Gln Leu Arg Pro Arg Ile Thr Glu Ile Val Asp Asn Leu  
 115 120 125  
 Leu Asp Arg Leu Ser Pro Gly Gln Glu Val Asp Leu Val Pro Val Phe  
 130 135 140  
 Ala Leu Pro Met Pro Thr Thr Val Ile Cys Glu Leu Leu Gly Val Pro  
 145 150 155 160  
 Ser Val Asp Arg Ser Ser Phe Ser His Trp Ser Asn Val Leu Val Ser  
 165 170 175  
 Thr Ala Glu Val Gly Glu Leu Ala Glu Ala Gly Gly Ala Met Val Ala  
 180 185 190  
 Tyr Leu Ala Gln Leu Ile Ala Asp Lys Arg Ala Asn Pro Cys Asp Asp  
 195 200 205  
 Leu Leu Thr Lys Leu Val Gln Ala Thr Asp Asn Gly Asp Gln Leu Ser  
 210 215 220  
 Glu Thr Glu Leu Val Ala Thr Ala Phe Leu Leu Ser Ala Gly His  
 225 230 235 240  
 Glu Thr Thr Val Asn Leu Ile Ala Ala Gly Thr Leu Thr Leu Leu Gln  
 245 250 255  
 Asn Pro Asp Gln Leu Ala Arg Leu Arg Ser Asp Leu Thr Leu Leu Pro  
 260 265 270  
 Gly Ala Ile Glu Glu Leu Ile Arg Tyr Asp Gly Pro Gly Gly Met Val



275 280 285  
 Leu Arg His Thr Leu Glu Pro Val Glu Val Gly Gly Val Thr Ile Pro  
 290 295 300  
 Ala Gln Gln Val Val Leu Leu Ser Leu Ser Ser Ala Gly Arg Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Thr Arg Phe Ser Asp Ala Asp Arg Leu Asp Ile Gly Arg Pro Ile Gly  
 325 330 335  
 Gly Ser Val Gly Phe Gly His Gly Ile His His Cys Ile Gly Ala Pro  
 340 345 350  
 Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Ile Ala Phe Arg Ala Leu Leu Thr Arg  
 355 360 365  
 Phe Pro Asp Leu Arg Leu Ala Val Pro Pro Glu Glu Leu Asn Trp Arg  
 370 375 380  
 Asp Ser Val Phe Ile Arg Gly Pro Glu Ser Leu Pro Val Val Leu  
 385 390 395

<210> 7  
 <211> 397  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 7  
 Met Ala Leu Cys Thr Val Arg Gly Asp Thr Asn Glu Gln Leu Leu Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Ala Phe Ala Ser Ser Val Ala Ala His Pro Ser Leu Arg Ser Arg  
 20 25 30  
 Ile Ser Pro Asp Gly Thr Glu Leu Val Leu His Pro Leu Asp Asp Gly  
 35 40 45  
 Pro Pro Glu Leu Val Val Arg Arg Ala Gly Ser Trp Asp Leu Asp Arg  
 50 55 60  
 Glu Met Arg Ser Arg Leu Asp Arg Cys Gly Pro Leu Val Arg Ala Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Leu Arg Gly Ala Glu Asp Thr Phe Ile Leu His Val Asp His  
 85 90 95  
 Arg Ile Cys Asp Gly Arg Ser Val Val Ala Leu Leu Ser Ala Val Trp  
 100 105 110  
 Arg Thr Tyr Ala Ala Leu Gly Glu Gly Pro Met Ala Ser Ser Ala His  
 115 120 125  
 Val Ala Asp Ser Tyr Pro Ala Pro Ile Glu Thr Arg Leu Gly His His  
 130 135 140  
 Pro Glu Ala Asp Val Leu Ala Tyr Ala Ala Arg Ala Glu Gln Ala  
 145 150 155 160  
 Lys Arg Leu Pro Pro Val Leu Leu Pro Tyr Leu Gly Asp Pro Gly Val  
 165 170 175  
 Glu Ala Pro Glu Gln Gly Glu Ile His Val Arg Thr Leu Arg Leu Thr  
 180 185 190  
 Ser Asp Glu Thr Thr Arg Leu Ala Gly Ser Ala Arg Ala Ala Gly Ile  
 195 200 205  
 Ser Val Gln Gly Leu Val Ala Ala Ala Leu Leu Ile Ala Val Arg Arg  
 210 215 220  
 Ala Leu Glu Ala Thr Asp Ala Pro Leu Ser Leu Ala Leu Ala Ser Pro  
 225 230 235 240  
 Val Asp Phe Arg His Arg Val Thr Pro Pro Leu Ala Glu Glu Thr Leu  
 245 250 255  
 Val Leu Ala Ala Ser Phe Tyr Asp Ile Val Glu Val Ser Pro Arg  
 260 265 270  
 Ala Asp Val Arg Thr Leu Gly Arg Leu Val Tyr Asp Arg Leu Arg Ala  
 275 280 285  
 Gly Val Glu Arg Gly Asp Pro Glu Arg Glu Ile Leu Ala Val Arg His  
 290 295 300

Phe Phe Glu Asn Pro Ala Leu Leu Ala Ala Ser Leu Val Leu Thr Asn  
 305 310 315 320  
 Leu Gly Arg Val Ala Asp Leu Val Ala Pro Pro Gly Leu Glu Leu Gly  
 325 330 335  
 Gly Leu Arg Trp Ile Pro Val Pro Glu Asn Trp Ser Pro Glu Gln Gly  
 340 345 350  
 Arg Gly Pro Leu Val Val Ser Ala Ile Thr Val Glu Gly Arg Leu Ala  
 355 360 365  
 Leu Glu Val Pro Tyr Ser Pro Ser Cys Phe Gly His Arg Gln Ile Ala  
 370 375 380  
 Glu Val Val Glu Ser Thr Arg Arg Ile Leu Met Ser Ala  
 385 390 395

<210> 8  
 <211> 433  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 8  
 Met Leu Asp Arg Asp Gln Val Pro Asp Gly Pro Glu Val Arg Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Pro Gln Thr Leu His Ser His Ile Leu Met Ser Asn Gly Ala Arg  
 20 25 30  
 Thr Ile Asp Ser Leu Val Pro Gly Ser Leu His Arg Leu Leu Ala Ala  
 35 40 45  
 Gly Ala His Arg Thr Glu Val Pro Ser Gly Leu Val Ser Cys Ser Arg  
 50 55 60  
 Gln Gly Trp Ala Arg Arg Met Pro Gly Ala Gln Phe Met Val Thr Cys  
 65 70 75 80  
 Gly Arg Pro Leu Leu Asp Trp Thr Leu Arg Arg Leu Val Leu Glu Asp  
 85 90 95  
 Asp Arg Ile Thr Leu Arg Ser Gly Val Asp Val Gln Gly Leu Asp Gly  
 100 105 110  
 Asp Ala Thr Arg Val Thr Gly Val Gln Ala Gln Asp Arg Ala Ser Gly  
 115 120 125  
 Glu Ser Leu Arg Leu Asp Ala Asp Phe Val Val Asp Ala Thr Gly Arg  
 130 135 140  
 Gly Ser Gly Ala Asn Thr Trp Leu Gln Ala Leu Gly Leu Pro Ala Val  
 145 150 155 160  
 Arg Glu Val Lys Ile Asp Ile Gly Leu Ser Tyr Ala Thr Arg Arg Tyr  
 165 170 175  
 Arg Ala Pro Ala Gly Ala Glu Ser Gly Phe Pro Ile Val Asn Val Leu  
 180 185 190  
 Pro Asp Pro Glu Asp Asp Gln Pro Gly Gln Gly Ala Val Leu Leu Pro  
 195 200 205  
 Ile Glu Asp Gly Gln Trp Ile Val Thr Leu Thr Gly Thr Arg Gly Cys  
 210 215 220  
 Glu Pro Pro Arg Asp Pro Glu Gly Phe Val Ala Phe Ala Arg Arg Leu  
 225 230 235 240  
 Arg His Ser Val Ile Gly Asp Leu Ile Ala Asn Ala Glu Pro Ile Gly  
 245 250 255  
 Pro Ile His Ser Ser Arg Thr Thr Val Asn Arg Arg Arg Tyr Tyr Glu  
 260 265 270  
 Glu Leu Ala Asp Trp Pro Lys Gly Phe Val Val Leu Gly Asp Ala Ala  
 275 280 285  
 Ala Ala Leu Asn Pro Val Tyr Gly His Gly Met Ser Val Ala Ala Met  
 290 295 300  
 Ser Ala Ser Ala Leu Arg Asp Val Leu Arg Ser Asp Gly Leu Val Ala  
 305 310 315 320  
 Gly Thr Ser Arg Ala Thr Gln Ala Ala Val Ala Gly Ala Val Asn Asn

Ala Trp Ala Met 325 Thr Gly Gln Asp 330 Ile Phe Tyr Pro Asn 335 Val Ser  
 Gly Arg Arg 340 Gly Leu Ala Ala 345 Arg Met Gln Arg Arg 350 Tyr Val Asn  
 Arg Val Thr Lys Thr Ala Ala 360 Asp Arg Pro Arg Val Ala Ala Val  
 Ser 370 Asp Thr Phe Thr Leu Ser Ala Pro Leu Thr Arg Leu Met Thr Pro  
 385 Arg Ile Val Phe Glu Thr Leu Leu Gly Pro Thr Arg Pro Pro Leu Thr  
 Gly Pro Pro Leu 405 Thr Ser Arg Glu Arg 410 Glu Ser Ile Val Gly 415 Ser Pro  
 Gln 420 425 430

<210> 9  
 <211> 902  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 9  
 Met His Leu Phe Gly Arg Asp Ser Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Glu Cys Glu Ile Gly Lys Ala Val Thr Val Val Leu Glu Gly  
 20 25 30  
 Gly Ala Tyr Cys Gly Lys Ser Glu Leu Leu Val Asn Phe Gly Glu His  
 35 40 45  
 Val Lys Ala Ser Gly Ala Val Val Val Asn Ala Arg Asp Leu Gly Phe  
 50 55 60  
 Asp Asn Val Pro Arg Met Ser Ser Met Ser Ser Ala Gln Thr Ala Glu  
 65 70 75 80  
 Phe Val Glu Phe Cys Gly Arg Leu Glu Ala Leu Ala Asp Arg Ser Pro  
 85 90 95  
 Val Val Val Cys Leu Asp Asp Leu Gln Asp Leu Asp Ser Leu Ser Trp  
 100 105 110  
 Arg Trp Leu Leu Glu Ala Thr Arg Ala Arg Leu Arg Ser Ser Arg Leu  
 115 120 125  
 Met Leu Ile Val Val Gln Ala Leu Arg Thr Ser Leu Gly Pro Glu Phe  
 130 135 140  
 His Cys Glu Leu Leu Arg Gln Pro Asn Leu His Arg Ile Ala Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Pro Met Thr Arg Asp His Val Val Asp Leu Val Gly Ala Leu Glu Gly  
 165 170 175  
 Arg Pro Ala Glu Asp Thr Phe Leu Asp Asp Val Phe Arg Leu Ser Gly  
 180 185 190  
 Gly Asn Pro Leu Leu Val Arg Ala Leu Leu Glu Glu His Arg Val Arg  
 195 200 205  
 Asn Ala Ala Gly Gln Thr Ala Pro Trp Pro Ala Ala Asp Gly Leu Phe  
 210 215 220  
 Ala Gln Ala Ala Val Asn Cys Val Gln Gly Asn Asp Pro Ala Val Val  
 225 230 235 240  
 Ser Leu Ala Thr Gly Ile Ala Val Leu Gly Glu Asp Ser Arg Pro Glu  
 245 250 255  
 Leu Leu Glu Glu Leu Leu Gly Leu Asn Ala Ala Glu Ile Ala Arg Gly  
 260 265 270  
 Ile Leu Ala Leu Ala Ser Ala Gly Leu Val Asp Gly Tyr Arg Phe Gln  
 275 280 285  
 His Pro Leu Val Glu Arg Ala Thr Leu Asn Ile Ile Gly Pro Lys Gln  
 290 295 300  
 Arg Ala Glu Leu Arg His Arg Ala Ala Glu Leu Leu Ser Arg His Gly

305 Val Gly Ser Arg Thr 310 Ile Ala Arg His Leu 315 Leu Glu Ala Gly Ser 320 Ala  
 Thr Glu Pro Trp His Val Gly Ala Leu Arg His Ala Ala Glu Glu Ala  
 Leu Asp Ser Asp Asp Ala Glu Gln Ala Gly Ala Tyr Leu Glu Leu Ala  
 His Asp Ala Ser Thr Asp Ser Trp Glu Arg Gly His Ile Arg Leu Lys  
 Arg Ala Leu Val Arg Trp Arg Val Asp Pro Cys Ser Val Glu Arg His  
 His Leu Asp Gly Tyr Cys Gly Glu Arg Ala Pro Gly Pro Glu Leu Cys  
 Pro Val Asp Ala Val Leu Leu Ile Gln Leu Leu Val Ser Leu Gly Arg  
 Val Glu Glu Ala Gly Glu Leu Leu Arg Glu Val Arg Pro Thr Leu Arg  
 Gly Leu Arg Ser Thr Thr Asp Leu Thr Val Val Gly Asn Thr Trp Leu  
 Trp Phe Phe Pro Pro Met Thr Gly Met Pro Ala Ala Trp Cys Ala Gly  
 Ser Arg Ala Leu Ala Asp Gly Leu Ser Gly Lys Asp Cys Ala Asp Gly  
 Thr Ser Arg Ser Asp Ala Leu Gly Ala Leu Ala Thr Trp Ile Lys Glu  
 Leu Gly Arg Lys Pro Gly Asp Ile Gln Asp Ser Glu Lys Leu Leu Arg  
 Thr Thr Pro Leu Ser Asp Met Thr Leu Ser Leu Ile Leu Thr Glu Leu  
 Asn Ser Leu Thr Arg Val Gly Arg Leu Asp Leu Ala Ala Thr Trp Cys  
 Asp Val Phe Leu Lys Asn Ala Thr Val Arg Gly Ile Pro Gly Trp Gln  
 Arg Leu Phe Ala Val Arg Ala Asp Ile Ala Leu Arg Gln Gly Lys  
 Leu Thr Glu Ala Glu Thr Phe Ala Trp Met Ser Leu Asp Gly Leu Ala  
 Glu Pro Ser Ser Thr Trp Leu His Gly Gly Pro Leu Thr Val Leu Met  
 Thr Val Tyr Thr Glu Met Gly Arg Tyr Lys Asp Val Ala His Leu Leu  
 Asp Arg Pro Val Pro Glu Ala Leu Phe Arg Ser Val Tyr Gly Leu Pro  
 Tyr Leu Arg Ala Arg Gly His Tyr Ala Leu Ala Val Asn Arg Pro His  
 Leu Ala Leu Ser Asp Phe Leu Ser Ile Gly Arg Leu Ala Glu Arg Trp  
 Gly Leu Ala Pro Ser Ala Glu Leu Pro Trp Gln Val Asp Ser Ala His  
 Ala Trp Leu Arg Leu Asn Asp Arg Glu Gln Ala Glu Arg Met Leu Ala  
 Glu Tyr Asp Ser Ala Thr Ala Gly Ile Gly Ala Ala Thr Asp Gly Ala  
 Val Leu Arg Val Arg Ala Met Phe Ala Glu Pro Gly Glu Arg Thr Arg  
 Leu Leu Ile Gln Ala Ala Glu Arg Leu Gln Glu Thr Gly Asp Arg Leu  
 Gln Leu Ala Lys Val Leu Ala Asp Leu Ala Ser Thr Tyr Glu Glu Leu  
 Gly Val Gly Arg Arg Ala Asp Ala Ile Arg His Met Ala Arg Gln Ile  
 785 790 800

[illegible]

$\langle 210 \rangle$	10
$\langle 211 \rangle$	23
$\langle 212 \rangle$	DNA
$\langle 213 \rangle$	Artificial Sequence

```

<220>
<223> STRANDNESS : single

```

$\langle 220 \rangle$   
 $\langle 223 \rangle$       TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : KS-3F Primer

**<400>** 10  
gaccgcggct gggacgtgga ggg 23

$\langle 210 \rangle$	11
$\langle 211 \rangle$	24
$\langle 212 \rangle$	DNA
$\langle 213 \rangle$	Artificial Sequence

```

<220>
<223> STRANDNESS : single

```

$\langle 220 \rangle$   
 $\langle 223 \rangle$       TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : KS-4R Primer

<400> 11  
gtgcccgaatg ttggacttca acga 24

$\langle 210 \rangle$	12
$\langle 211 \rangle$	27
$\langle 212 \rangle$	DNA
$\langle 213 \rangle$	Artificial Sequence

```

<220>
<223> STRANDNESS : single

```

$\langle 220 \rangle$

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : CB-1F Primer

<400> 12

atgacagctt tgaatctgat ggatccc

27

<210> 13

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : CB-2R Primer

<400> 13

tcagagacgg accggcagac tcttcagacg

30

<210> 14

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : PKC-1F Primer

<400> 14

gtgcgccgta cccagcaggg aacgacc

27

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : PKC-2R Primer

<400> 15

tcacgcgctc tccgcccgcc ccttgcc

27

<210> 16  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : PDL58-1F Primer

<400> 16  
gccccgcata tggatctgga aacccaactt ctc 33

<210> 17  
<211> 31  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : PDL58-2R Primer

<400> 17  
gcactagtca gccgcgctcg acgaggaggt g 31

<210> 18  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-L-Bgl2F Primer

<400> 18  
gggagatcta gaggccggtt acctctacga gta 33

<210> 19  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-L-Hind3R Primer

<400> 19  
gggaagcttg cgatgagctg tgccagatag 30

<210> 20  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-R-Hind3F Primer

<400> 20  
gggaagcttg aactggcgcg acagtgtctt 30

<210> 21  
<211> 34  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-R-Bgl2R Primer

<400> 21  
gggagatctg cagcggatcg tcttcgagac cctt 34

<210> 22  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-L-Hind3R Primer

<400> 22  
gggaagcttc cagtctcgtg ctcaccaa 28



<210> 23  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-R-Hind3F Primer

<400> 30  
gggaagctta ggcccgttgg agaagctgtt 30

<210> 24  
<211> 34  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-R-Bgl2R Primer

<400> 34  
gggagatctg cagcctcatc ctcaccgagc tgaa 34

<210> 25  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-L-Bgl2F Primer

<400> 33  
gggagatcta gacctgtcca tggatctgga aac 33

<210> 26  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-L-Hind3R Primer

<400> 30  
gggaagcttc ggatcgtctt cgagaccctt 30

<210> 27  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-R-Hind3F Primer

<400> 30  
gggaagcttg tggggtgccc tttctgactt 30

<210> 28

<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-R-Bgl2R Primer

<400> 33  
gggagatctg caggaggagc tgctcgggct gaa 33

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013541

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/WPI (DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq, PubMed, JSTPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/060890 A1 (Mercian Corp. et al.), 08 August, 2002 (08.08.02), Full text & EP 1380579 A1 & JP 2002-561040 A	1-22
A	WO 2004/011661 A1 (Mercian Corp. et al.), 05 February, 2004 (05.02.04), Full text (Family: none)	1-22
A	WO 93/13663 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 22 July, 1993 (22.07.93), Full text & EP 626806 A1 & US 5824513 A & US 6004787 A	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August, 2005 (10.08.05)

Date of mailing of the international search report

23 August, 2005 (23.08.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Xue Y. et al., A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in <i>Streptomyces venezuelae</i> : architecture of metabolic diversity. <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1998, 95(21), p.12111-6	1-22
A	Donadio S. et al., An erythromycin analog produced by reprogramming of polyketide synthesis. <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1993, 90(15), p.7119-23	1-22
A	Hopwood D.A. et al., Molecular genetics of polyketides and its comparison to fatty acid biosynthesis. <i>Annu.Rev.Genet.</i> , 1990, 24, pages 37 to 66	1-22
A	Katz L. et al., Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. <i>Annu. Rev.Microbiol.</i> , 1993, 47, pages 875 to 912	1-22

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/WPI (DIALOG), GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/Geneseq, PubMed, JSTPlus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/060890 A1 (メルシヤン株式会社, 他 1 名) 2002. 08. 08 全文 & EP 1380579 A1 & JP 2002-561040 A	1-22
A	WO 2004/011661 A1 (メルシヤン株式会社, 他 1 名) 2004. 02. 05 全文 (ファミリーなし)	1-22
A	WO 93/13663 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 1993. 07. 22 全文 & EP 626806 A1 & US 5824513 A & US 6004787 A	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.08.2005

国際調査報告の発送日

23.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡邊 潤也

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

3131

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Xue Y. et al., A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in <i>Streptomyces venezuelae</i> : architecture of metabolic diversity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1998, 95(21), p. 12111-6	1-22
A	Donadio S. et al., An erythromycin analog produced by reprogramming of polyketide synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1993, 90(15), p. 7119-23	1-22
A	Hopwood D. A. et al., Molecular genetics of polyketides and its comparison to fatty acid biosynthesis. Annu. Rev. Genet., 1990, 24, p. 37-66	1-22
A	Katz L. et al., Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. Annu. Rev. Microbiol., 1993, 47, p. 875-912	1-22